Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

GERINNUNGSUNTERSUCHUNGEN BEI GYNÄKOLOGISCHEN OPERATIONEN UNTER THROMBOEMBOLIE-PROPHYLAXE MIT LOW-DOSE-HEPARIN, HEPARIN-DIHYDROERGOTAMIN UND ACENOCOUMAROL

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Günther J. Stussak
aus Schömberg

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0094

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

GERINNUNGSUNTERSUCHUNGEN BEI GYNÄKOLOGISCHEN OPERATIONEN UNTER THROMBOEMBOLIE-PROPHYLAXE MIT LOW-DOSE-HEPARIN, HEPARIN-DIHYDROERGOTAMIN UND ACENOCOUMAROL

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Günther J. Stussak
aus Schömberg

1986

Dekan:	Professor Dr. W. Schulte
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. R. C. Briel
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. J. Saal

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

Für die Überlassung des Themas und für seine fachliche Kritik möchte ich Herrn Privatdozent Dr. R.C. Briel besonderen Dank aussprechen.

Fräulein B. Dieter danke ich für die Unterstützung bei der Laborarbeit.

Meiner Frau

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	1
2.	Durchführung der Untersuchungen und Patientengruppen	6
3.	Statistische Auswertung	8
4.	Methodik	8
4.1	Blutentnahme, Plasma- und Serumgewinnung	8
4.2	Bestimmungen der untersuchten Parameter	9
5.	Ergebnisse	13
5.1	Verhalten der untersuchten Parameter am Operationstag, Vergleich mit nicht operierten Testpersonen	13
5.2	Verhalten der partiellen Thromboplastinzeit und der Thrombinzeit 7 bis 8 Stunden nach der letzten Injektion von LDH bzw. LDH/DHE bis zum 8. Tag.	26
5.3	Verhalten der partiellen Thromboplastinzeit, der Thrombinzeit und der Heparinthrombinzeit 11 bis 12 Stunden nach der letzten Injektion von LDH bzw. LDH/DHE bis zum 8. Tag	27
5.4	Verhalten der Thrombin- und der Thrombinkoagulasezeit bei Patientinnen mit positivem und negativem Jod-125-Fibrinogentest bis zum 8. Tag.	36
5.5	Verhalten der Fibrin-, Fibrinogen- Spaltprodukte (FSP) im prä- und postoperativen Verlauf, gemessen mit dem Staphylokokken-Clumping-Test und mit dem Latex-Test.	41
5.6	Verlauf der Thrombinkoagulasezeit (TKZ) in Abhängigkeit von der FSP-Konzentration	41
6.	Diskussion der Ergebnisse und klinische Schlußfolgerung	45
7.	Zusammenfassung	57
8.	Abkürzungen	59
9.	Literaturverzeichnis	60

1. EINLEITUNG

Das Auftreten von Venenthrombosen und Lungenembolien in Verbindung mit Operationen wurde von Lennander bereits im Jahre 1899 erwähnt. In der Allgemeinen Chirurgie wurde von Gruber et al. (28) eine Häufigkeit tiefer Venenthrombosen von ca. 30 % gefunden, wenn keine Prophylaxe durchgeführt wurde. In der Orthopädie-Traumatologie wurden bis zu 10 % zum Teil tödliche Lungenembolien beschrieben (53). Für die Thrombogenese hat die von Virchow im Jahre 1854 aufgestellte Trias noch immer Gültigkeit (43,77). Diese Trias beschreibt Veränderungen der Gefäßwände in Gestalt einer Endothelläsion, Veränderung der Blutzirkulation im Sinne einer Strömungsverlangsamung und eine Veränderung der Blutzusammensetzung in Form einer Hyperkoagulabilität als mögliche Ursachen für eine Thrombusentstehung. Man versuchte mit allen möglichen Maßnahmen eine Prophylaxe gegenüber der Thrombose zu erreichen. Zur Verbesserung der venösen Blutzirkulation führte Sigg (72) die Kompressionsbandage der Beine ein. Daneben kamen andere physikalische Methoden zur Prophylaxe von thromboembolischen Komplikationen wie Frühmobilisierung, intensive Physiotherapie, intraoperative Hochlagerung der Beine oder das Tragen von Gummistrümpfen, die elektrische Wadenstimmulation oder die intermittierende pneumatische Kompression der Waden zur Anwendung (11, 41, 55, 74). Nur wenige dieser Maßnahmen führten zu einer effektiven Thromboseprophylaxe. Daneben wurde intensiv nach einer medikamentösen Prophylaxe gesucht. Die orale Antikoagulation mittels Kumarinen und deren Derivaten ist bereits seit über dreißig Jahren bekannt (27). Diese Prophylaxeform konnte sich in der Chirurgie wohl aus Furcht vor Blutungskomplikationen nie richtig durchsetzen. Von Genton et al. (26) wurde eine Zusammenfassung über die Wirksamkeit verschiedener medikamentöser Substanzen in der Verhinderung von thromboembolischen Komplikationen herausgegeben. Für die Acetylsalicylsäure konnten keine überzeugenden Erfolge in der Chirurgie festgestellt werden, obgleich das Medikament im allgemeinen sehr gut vertragen wurde und zu keiner erhöhten operativen oder postoperativen Blutungsgefahr führte. Dipyridamol zeigte keine eindeutige Wirksamkeit. In der Kombination mit Warfarin (Kumarinderivat) konnten jedoch bessere Resultate

erzielt werden als mit Warfarin allein. Für Rosskastanienextrakte konnte trotz zahlreicher günstiger Berichte hinsichtlich einer Venentonisierung (51) eine thromboseverhütende Wirkung nicht objektiviert werden. Ein sehr brauchbares Mittel schien das Heparin zu sein (22). Das Konzept zur Verhütung von thromboembolischen Komplikationen mittels Dextranen ist seit über 20 Jahren bekannt. In die Klinik wurden sie von Koekenberg (42) eingeführt. Dabei berichteten Bygdeman, Hint und Vinazzer über postoperative Erfolge (13, 33, 77). Mit Heparin soll jedoch bisher die sicherste Thromboseprophylaxe erzielt worden sein (44). In einer Übersichtsarbeit verglich Gruber (27) die Wirksamkeit in der Thromboseprophylaxe von Kumarinderivaten, Heparin und Dextranen.

Tabelle nach GRUBER (27): Thrombosefrequenz bei Patienten ohne Prophylaxe und bei solchen unter Kumarin-, Heparin- oder Dextranprophylaxe

	Kontrollen	Kumarin		Heparin		Dextran 70	
	% TVT	n.Pat.	% TVT	n.Pat.	% TVT	n.Pat.	% TVT
Allgemeine Chirurgie	26,4	50	18,0	2253	8,6	611	13,1
Orthopädie-Traumatologie	56,2	676	28,1	279	22,2	315 133	24,1[2] 45,8[1]
Urologie	35,6	-	-	107	25,2	95	21,0

[1] TVT mittels ^{125}I-Fibrinogentests diagnostiziert

[2] Später mittels Phlebographie nachkontrolliert

Grosse Übersichtsarbeiten über die Wirksamkeit von Heparin wurden auch von Gastpar (25) und von Matis (52) vorgelegt. Die subkutane Heparinprophylaxe wurde vor etwa fünfzehn Jahren durch Kakkar, Sharnoff et al. und Kaulla et al. eingeführt (32, 69, 40).

Heparin wirkt zusammen mit einem Plasmakofaktor, dem Antithrombin III. Es ist sowohl als Antithrombin sowie als Hemmfaktor für andere Blutgerinnungsfaktoren wirksam (64, 19, 4, 7, 83). So wirkt niedrig dosiertes Heparin vor allem in einer Beschleunigung der Hemmung von Faktor X a durch Antithrombin III (82). Außerdem beschleunigt es die Neutralisation von Faktor XI a, IX a und Thrombin durch Antithrombin III (19) und hemmt damit die Kontaktaktivierbarkeit des Gerinnungssystems (12). Heparin wird hier in Form von niedrigen Dosen (2-3 x 5000 IE/24 h) subkutan appliziert. Bei gynäkologischen Eingriffen fanden Kunz et al. (47) eine Reduzierung der Thrombosehäufigkeit auf 14,8 % durch LDH, auf 6,6 % durch LDH/DHE und auf 11,1 % bei Acenocoumarol. Die Thrombosen wurden durch den Radiofibrinogentest gesichert. Vor Einführung der Antikoagulantien bezifferte man die Häufigkeit der klinisch diagnostizierten Beinvenenthrombosen auf 5-15 %. Mindestens ebenso viele verliefen unerkannt (74).

Heparin unterliegt einer hohen Abbau- und Ausscheidungsgeschwindigkeit. Nach intravenöser Injektion ist eine Gerinnungsverzögerung nur etwa 4 bis 6 Stunden nachweisbar (8, 20). Nach subkutaner Injektion erfolgt kein plötzlicher Wirkungseintritt, sondern ein ausreichender Effekt wird erst nach ca.40 Minuten erreicht. Das Wirkungsmaximum folgt nach Angaben von Tilsner (76) nach 3 bis 4 Stunden. Nach einer gewissen Plateaubildung (52) mit konstantem Heparinplasmaspiegel (8) ist die Wirkung erst nach ca. 8 Stunden abgeklungen (8). Deshalb ist wenigstens eine 12-stündliche Applikation empfehlenswert (6). Kakkar et al. (36) berichteten 1972 davon, daß unter subkutaner Injektion von 5000 Einheiten bei gesunden Probanden der Heparinspiegel innerhalb von 30 bis 60 Minuten im Plasma ansteigt, nach 1 bis 2 Stunden einen Gipfel von ca. 0,11 bis 0,125 IE/ml erreicht und innerhalb von 10 bis 12 Stunden wieder auf den Ausgangsspiegel zurückkehrt. Erhöhte man die subkutane Dosis auf 7500 IE oder 10000 IE so konnte ein Anstieg bereits nach 15 Minuten, ein höheres Maximum und ein verlängertes

Plateau erreicht werden. Zu den Anforderungen, die an ein ideales Medikament zur Thromboseprophylaxe bei Operationen zu stellen sind, gehören nach Kakkar (35) neben guter Verträglichkeit, geringen Nebenwirkungen und nicht notwendiger spezieller Wirkungsüberwachung vor allem kein Auftreten von Blutungen während oder nach operativen Eingriffen. Die antithrombotische Wirksamkeit muß dabei gewahrt bleiben. Es gilt der Anspruch, daß das Medikament jeder Tendenz zur überschießenden intravasalen Gerinnung vorzubeugen vermag, ohne einen wesentlichen Eingriff in die normale Hämostase zu bewirken. Diese Bedingungen werden nach den heutigen Erkenntnissen weitgehend von niedrig dosiertem Heparin (Low-dose-Heparin, LDH) erfüllt (37). Die Heparinprophylaxe in Form von LDH wurde von Sharnoff und De Blasio (69) im Jahre 1970 in die Klinik eingeführt. 1974 stellten Van Vroonhoven et al. (78) und 1945 Baertschi et al. (3) die Wirksamkeit von LDH dem mittellang wirkenden Acenocoumarol (Sintrom^{R}) gegenüber. Die Studien über niedrig dosiertes Heparin zeigen, daß 2 x 5000 IE Heparin pro Tag unzureichend sind, wenn die Gerinnung bereits jenseits der Stufe der Thrombinbildung aktiviert ist, wie z.B. bei Patienten mit Oberschenkelfrakturen vor Beginn der Heparinprophylaxe oder wenn der Stimulus für die Thrombinbildung aus anderen Gründen zu stark ist (36). Liegen allerdings solche Bedingungen nicht vor, stellt nach Angaben von Wessler (80, 81) eine Dosierung von 2 x 5000 IE bei Operationen die Thromboseprophylaxe der Wahl dar. Bonnar et al. (8) erwähnten, daß die heute übliche subkutane Injektion von 5000 IE Heparin 2 Stunden vor der Operation einen für die Thromboseprophylaxe zufriedenstellenden Plasmaheparinspiegel gewährleistet. Bisher durchgeführte gerinnungsphysiologische Untersuchungen unter Low-dose-Heparinprophylaxe erbrachten folgende Ergebnisse: Popov-Cenic und Borgolte (61) fanden allerdings bei höheren Dosierungen Abweichungen im Thrombelastogramm (TEG), bei Prothrombin, Faktor X, Fibrinogen, Fibrin-Fibrinogen-Derivaten, in der Thrombinzeit (TZ), der Partiellen Thromboplastinzeit (PTT) und der Thrombozytenzahl. Bei Vinazzer (77) stellten sich - allerdings unter intravenöser Applikationstechnik - nach gynäkologischen Operationen ähnliche Veränderungen ein. Kakkar et al. (34) konnten mit subkutan verabreichtem, niedrig dosiertem Heparin nach Leistenbruchoperationen demonstrieren, daß eine signifikante Differenz in der Thrombinzeit während der ersten fünf Tage unter dieser Dosierung, zwischen der Kontroll- und der Heparingruppe, nicht entstand. In einer weiteren

Arbeit (35) wiesen sie nach, daß nicht nur die Thrombinzeit sondern auch der Quicktest während der 12-Stunden-Perioden unverändert blieb. Nur leicht, jedoch signifikant erhöht, war die PTT unter LDH in den Ergebnissen von Gallus et al. (24), obwohl hier eine Dosierung von 3 x 5000 IE Heparin pro Tag angewandt wurde. Von Eika et al. wurde 1972 (21) eine Verlängerung der Thrombinzeit mitgeteilt.
Bonnar et al. (8) stellten 1972 eine Verlängerung bei der Antifaktor X a - Bestimmung durch LDH fest. Schander (68) untersuchte 1972 das Verhalten der Blutgerinnung der Fibrinolyse bei gynäkologischen und geburtshilflichen Operationen und fand hierbei eine postoperative Hyperkoagulabilität. In der vorliegenden Arbeit werden gerinnungsphysiologische Untersuchungen bei Hysterektomien unter verschiedenen Thromboembolie-Prophylaxen durchgeführt. Es wurden hier folgende Prophylaxearten verglichen: Low-dose-Heparin (LDH), LDH in Kombination mit Dihydroergotamin (LDH/DHE) und Acenocoumarol. Folgende Fragen sollen geklärt werden:

1. Welche Veränderungen zeigen sich bei der Thrombelastographie, Partiellen Thromboplastinzeit, Thrombinzeit, Heparin-Thrombinzeit und Thrombinkoagulasezeit unter den genannten Prophylaxearten, und welche Schlüsse lassen sich daraus ziehen?

2. Was läßt sich über den Verlauf der Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukte aussagen, und was kann man daraus ableiten?

3. Sind die untersuchten Parameter diagnostisch von Nutzen, vor allem im Hinblick auf die Früherkennung von tiefen Beinvenenthrombosen?

4. Wird die postoperativ bestehende Hyperkoagulabilität durch die genannten Prophylaxemaßnahmen in ausreichendem Maße kompensiert?

2. DURCHFÜHRUNG DER UNTERSUCHUNGEN

Die Untersuchungen wurden bei insgesamt 178 Patientinnen durchgeführt, die sich wegen benigner Veränderungen einer abdominalen bzw. vaginalen Hysterektomie unterziehen mußten. Sie wurden nach einer Randomisierungsliste den folgenden Prophylaxearten zugeordnet:

1. Low-dose-heparin (LDH) (Calciparin^{R}) : Pro Injektion wurden 5000 IE subkutan in den Oberbauch oder Oberarm appliziert. Die erste Gabe erfolgte 2 Stunden vor dem Operationsbeginn, die zweite Gabe am Abend des Operationstages. Danach wurden die subkutanen Injektionen im Abstand von jeweils 12 Stunden bis zum 7. postoperativen Tag durchgeführt.

2. Heparin und Dihydroergotamin (LDH/DHE) (Heparin/Dihydergot^{R}) : Die Dosis, die pro Injektion verabreicht wurde, betrug 5000 IE Heparin und 0,5 mg DHE. Die Verabreichung erfolgte wie unter 1. beschrieben.

3. Acenocoumarol (4-Hydroxycumarin) (Sintrom^{R}) : Diese Prophylaxe wurde 30 bis 36 Stunden nach der Operation begonnen und bis zum 8. Tag (Operationstag = Tag 1) durchgeführt, die Dosierung richtete sich nach dem zwischen 20 und 30 % eingestellten Quickwert.

Es wurden folgende Einzelgruppen gebildet:

Gruppe I : Hier sind bei 36 Patientinnen Veränderungen am Operationstag untersucht worden. Aufgeteilt in je 12 mit LDH-Prophylaxe, LDH/DHE-Prophylaxe und ohne präoperative Prophylaxe (Acenocoumarol-Gruppe). Die Blutabnahmen erfolgten 3-stündlich. Begonnen wurde unmittelbar vor der präoperativen Injektion von LDH bzw. LDH/DHE, und 2 Stunden präoperativ bei Patientinnen ohne präoperative Prophylaxe. Die zweite, intraoperative Blutabnahme erfolgte nach 3 Stunden, frühestens jedoch nach Absetzen des Uterus.

Dieser Patientengruppe stellte man 13 angeblich gesunde, nicht operierte Testpersonen gegenüber, die in einem Mindestabstand von 48 Stunden 5000 IE LDH bzw. LDH/DHE subkutan erhielten. Blutabnahmen und Gerinnungsanalysen erfolgten analog der operierten Patientinnen.

Gruppe II: Bei dieser Gruppe wurden 17 Patientinnen, davon 9 unter LDH-Prophylaxe und 8 unter LDH/DHE-Prophylaxe untersucht. Die Blutabnahmen wurden bis zum 8. Tag jeweils 7 bis 8 Stunden nach der letzten Injektion von LDH bzw. LDH/DHE durchgeführt.

Gruppe III: Zu dieser Gruppe gehören 56 Patientinnen. 30 Patientinnen mit LDH-Prophylaxe und 26 Patientinnen mit LDH/DHE-Prophylaxe wurden über 7 Tage kontrolliert. Nach der präoperativen Blutabnahme erfolgten die weiteren Kontrollen vom 1. bis zum 8. Tag exakt 11 bis 12 Stunden nach der letzten Injektion von LDH bzw. LDH/DHE.

Die Patientinnen der folgenden Gruppe entstammen einer Gruppe von 288 hysterektomierten Frauen, bei denen in einer prospektiven, randomisierten Studie die Effektivität der 3 Prophylaxearten (LDH, LDH/DHE, Acenocoumarol) mit dem Jodfibrinogen-Uptake-Test untersucht wurde (47). Die Patientinnen mit LDH und LDH/DHE-Prophylaxe wurden zu einer Gruppe zusammengefaßt und mit der Acenocoumarolgruppe verglichen, da sich die Ergebnisse der LDH und LDH/DHE-Gruppe nicht unterschieden.

Gruppe IV: Zu dieser Gruppe gehören 69 hysterektormierte Patientinnen. Die Blutabnahmen erfolgten am Tag vor der Operation, beginnend täglich bis zum 8. Tag. Bei 56 Patientinnen war der Test negativ, davon standen 22 Patientinnen unter LDH, 16 unter LDH/DHE sowie 18 Patientinnen unter Acenocoumarol-Prophylaxe. In der LDH-Prophylaxe-Gruppe waren bei 6 Patientinnen, in der LDH/DHE-Gruppe bei 2 Patientinnen und bei der Acenocoumarol-Gruppe bei 5 Patientinnen positive Scans im Jod-125-Radiofibrinogentest festgestellt worden.

Die berücksichtigten Risikofaktoren wie Alter, Varikosis, Übergewicht, frühere Thrombosen, Herzinsuffizienz, Blutgruppe A, Zigarettenkonsum pro Tag, Dauer der präoperativen Immobilisation und intraoperativer Blutverlust waren in den verschiedenen Teilgruppen bezüglich ihrer Häufigkeit bzw. der Mittelwerte und Standardabweichungen nicht signifikant different.

3. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Zur multifaktoriellen Varianzanalyse diente der Test von Scheffé (70), wobei das Signifikanzniveau bei 5 % ($p<0,05$) lag.
Einmal wurde für die Verlaufsbeobachtung der TKZ und der FSP der Wilcoxon-Test herangezogen ($p<0,005$) (66).

Die statistische Auswertung führte man in Zusammenarbeit mit dem Biometrischen Institut und der Abteilung für medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung der Universität Tübingen durch.

4. METHODIK

4.1 Blutentnahme, Plasma- und Serumgewinnung

Die Blutentnahme erfolgte nach möglichst kurzer Stauung aus einer großen Armvene. Die sogenannte Zweispritzentechnik wurde mit Einmalkanülen der Größe Nr. 1 aus V2a-Stahl und mit Plastikeinmalspritzen durchgeführt. Die ersten 2 ml wurden verworfen. Danach erfolgte die Abnahme von Natriumcitratblut im Verhältnis 1 : 10. Man achtete besonders darauf, daß es zu keiner Schaumbildung kam, und daß das Blut sofort mit der Citratlösung vermischt wurde. Nach der Zentrifugation des Citratblutes (20 Min. mit 2000 G bei 4^{o} C) wurden die Plasmaproben bis zur Verarbeitung auf

minus 40^{o} tiefgefroren. Das Serum wurde gewonnen, indem 2,5 ml Blut mit 0,05 ml einer Lösung von 10000 KIE Trasylol pro ml und mit 0,05 ml einer Thrombinlösung (300 NIH/ml) versetzt wurde. Damit erreicht man eine sofortige Gerinnung und verhindert eine in vitro-Fibrinolyse. Das geronnene Blut wird 2 Stunden bei 37^{o} im Wasserbad inkubiert und dann 10 Minuten bei 2000 G zentrifugiert und das Serum bei minus 40^{o} bis zur Bestimmung eingefroren. Die Bestimmung erfolgte innerhalb von 2 bis 3 Monaten.

4.2 Bestimmung der untersuchten Parameter

4.2 a Thrombelastographie (TEG) nach Hartert (29)

Diese Untersuchung eignet sich als Globalmethode zur Erfassung aller Phasen der Gerinnung und auch der fibrinolytischen Vorgänge. Hier wird der Gerinnungsvorgang, bei dem es zur Gerinnselbildung kommt, kontinuierlich photokymographisch registriert. In eine blut- oder plasmagefüllte Küvette wird ein Stempel eingetaucht, welcher an einem Torsionsdraht aufgehängt ist. Die Küvette wird im Thrombelastograph bei 37^{o} zyklisch hin und her rotiert. Bei der Gerinnselbildung kommt es zur Ausbildung von Fibrinfäden zwischen dem Stempel und der Küvetteninnenwand. Dabei wird der Stempel durch die Rotationsbewegung der Küvette mitgenommen. Diese Bewegungen werden photokymographisch über einen reflektierten Lichtstrahl auf Photopapier projiziert. Bei unserer Messung wurde der Thrombelastograph von der Firma Hellige, Freiburg benutzt; die Mikroküvetten und Stahlzylinder waren aus unbeneztbarem V2a-Stahl. Die Untersuchungen wurden mit Nativblut durchgeführt. Bei der Auswertung sind folgende Meßgrößen berücksichtigt worden:

Reaktionszeit (oder r-Wert): Maß für die Gerinnungszeit, also der Thrombokinasebildung und der Thrombinbildung, vom Beginn der Blutabnahme bis zur Verbreiterung der TEG-Kurve um 1 mm.

Gerinnselbildungszeit (oder k-Wert): Vom Ende des r-Wertes bis zu einer Verbreiterung der Kurve auf 20 mm, als Maß für die Fibrinbildung.

Summe aus r-Wert und k-Wert: (r+k)-Wert

Normalwerte:	r-Wert:	12 bis 16 Minuten
	k-Wert:	5 bis 7 Minuten
	(r+k)-Wert:	17 bis 23 Minuten

4.2 b Thromboplastinzeit nach Quick:

Die Methode nach Quick (63), beschrieben von Beller (6), Egli (20) und Hiemeyer et al. (32) wurde mittels Thromborel-Testbesteck (Firma Behring, Marburg) und dem Koagulometer nach Schnitger & Gross durchgeführt. Hierzu benötigt man Citratplasma 1 : 10, Calciumthromboplastin (Behring) und Plastikreagenzröhrchen. Zu 0,1 ml Plasma werden 0,2 ml Calcium-Gewebsthromboplastin gegeben. Die Zeit bis zur Gerinnung wird automatisch mit dem Koagulometer nach Schnitger & Gross gemessen. Bei dieser Methode werden Faktoren des exogenen Gerinnungssystems durch Zugabe von Gewebsthromboplastin und Calciumionen zu Citratplasma erfaßt.

4.2 c Partielle Thromboplastinzeit (PTT):

Die PTT-Bestimmung mit Kaolin wird von Proctor und Rapaport (62) beschrieben. Die PTT erfaßt die Faktoren des endogenen Gerinnungssystems. Zu 0,1 ml Citratplasma wird 0,1 ml des PTT-Reagenz pipettiert. Es enthält eine Kaolinaufschwemmung. Diese bewirkt eine Aktivierung der Gerinnungsfaktoren XII und XI. Als zweiten Bestandteil enthält das Reagenz das partielle Thromboplastin. Das partielle Thromboplastin ist ein Phospholipid und entspricht dem Plättchenfaktor 3. Nach 2 Minuten Inkubation bei 37^{o} wird rekalzifiziert und die Zeit bis zur Gerinnung wird mit dem Koagulometer gemessen. Hier wurde das PTT-Reagenz der Firma Behring, Marburg (Pathrombin und Kaolin) benutzt.

4.2 d Plasmathrombinzeit (TZ):

Bei dieser Methode, beschrieben von Hiemeyer et al. (32) gibt man zu 0,2 ml Plasma 0,2 ml Thrombinlösung und mißt die Zeit bis zum Auftreten eines Gerinnsels mit dem Koagulometer. Die TZ erfaßt die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin und ist ein Maß für die Antithrombinaktivität, hervorgerufen durch Fibrinspaltprodukte, Heparin und Antithrombine. Das benutzte Testthrombin stammte von der Firma Behring, Marburg.

4.2 e Heparinthrombinzeit (HTZ):

Bei diesem Test wird die heparinneutralisierende Aktivität im plättchenreichen Plasma durch Zugabe von Heparin (0,1 IE Heparin zu 0,5 ml Citratvollblut) und Thrombin erfaßt (60). Die heparinneutralisierende Aktivität ist hauptsächlich abhängig vom Ausmaß der Plättchenfaktor 4-Freisetzung.
Reagenzien:Heparintoleranztest-Reagenz (Roche, Grenzach), Testthrombin (Behring, Marburg), Diäthylbarbituratacetatpuffer (pH 7,6). Die Zeit bis zum Auftreten eines Gerinnsels wird mit dem Koagulometer bestimmt.

4.2 f Thrombinkoagulasezeit (TKZ):

Bei dieser Methode nach Soulier et al. (73) wird nach Zugabe von Thrombinkoagulase aus Fibrinogen Fibrin.
In ein Reagenzglas werden 0,2 ml Citratplasma pipettiert und 2 Minuten lang bei 37^{O} inkubiert. Dann werden 0,2 ml Thrombinkoagulase hinzugegeben und die Zeit bis zur Gerinnselbildung mit dem Koagulometer gemessen. Bei der Durchführung wurde das Thrombinkoagulasereagenz von der Firma Boehringer, Mannheim benutzt. Diese Reaktion ist unabhängig von Heparin und wird wie die Thrombinzeit vor allem durch die Fibrinspaltprodukte verlängert (79).

4.2 g Fibrinspaltprodukte (FSP):

Staphylokokken-Clumping-Test (SCT): Der SCT wurde von Hawiger et al. (30) als klinischer Test zur Bestimmung der Fibrin(-ogen)-Spaltprodukte in die Klinik eingeführt. Es handelt sich um einen nicht immunologischen Test, in dem bestimmte Staphylokokkenstämme eine Verklumpungsreaktion mit dem Fibrinogen und seiner großmolekularen Derivate (FSP-X und FSP-Y) zeigen (1,14,49).
Aus Patientenserum bzw. Fibrinogen-Standard wird mit einem Tris-Puffer eine geometrische Verdünnungsreihe auf Makro-U-Platten (Firma Greiner, Nürtingen) hergestellt. Zu jedem Ansatz, außer dem Leerwert, werden 0,05 ml der Staphylokokken-Suspension gegeben. Der Ansatz wird alle 5 bis 10 Minuten durchmischt und nach 30 Minuten wird die Agglutination gegen einen schwarzen Hintergrund abgelesen. So wird die niedrigste Fibrinogenkonzentration ermittelt, die noch eine Verklumpungsreaktion erkennen läßt. Diese Konzentration wird mit dem letzt positiven Serumtiter multipliziert. Das Produkt entspricht der jeweiligen Menge an Fibrinogenäquivalent (FSP).
Reagenzien und Durchführung:Staphylokokken-Clumping-Test der Firma Boehringer, Mannheim durchgeführt auf Makro-U-Platten der Firma Greiner, Nürtingen.

Latex-Test: In diesem Test, beschrieben bei Carvalho et al. (14), werden Latexpartikel benutzt, die mit Antikörper gegen Fibrin-Spaltprodukte der Fraktionen D und E beladen sind. Diese rufen bei Kontakt mit FSP-D und FSP-E im Serum eine Agglutination hervor. Tritt diese Agglutination ein, so sind wenigstens 2 µg/ml FSP im Serum enthalten. Bei der Durchführung wird ähnlich verfahren wie beim SCT. Es werden ebenfalls Verdünnungsreihen mit einem Glyzerinpuffer erstellt. In jeden Testansatz werden 0,05 ml Latex-Suspension gegeben. Zur Kontrolle wurde wieder der gleiche Fibrinogen-Standard wie beim SCT benutzt.
Reagenzien und Durchführung: Thrombo-Welcotest (Firma Welcome, Beckenham, England) und Makro-U-Platten der Firma Greiner, Nürtingen. Fibrinogen-Standard (Firma Boehringer, Mannheim)

5. ERGEBNISSE

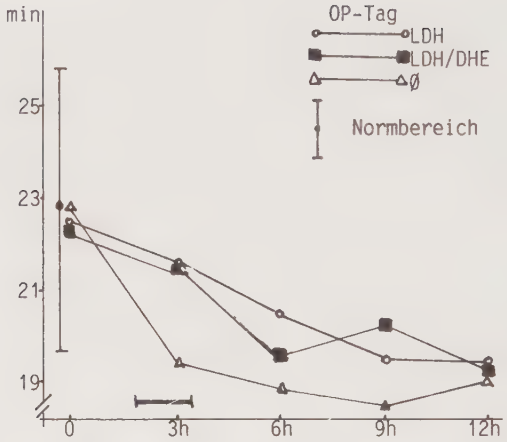
Zur besseren Übersicht werden die Ergebnisse für die verschiedenen Gruppen getrennt aufgeführt. Die Veränderungen der untersuchten Parameter im Beobachtungszeitraum sind anhand von Verlaufskurven dargestellt, bei denen auch die Normalbereiche angegeben sind, welche über die präoperativen Ausgangswerte ermittelt wurden. Die statistischen Auswertungen mit Angaben der Mittelwerte und der Standardabweichungen sind in Tabellen dargestellt. Außerdem enthalten diese Tabellen statistische Vergleiche innerhalb jeder Gruppe gegenüber dem Ausgangswert und zwischen den verschiedenen Prophylaxegruppen zu gleichen Zeitpunkten der Blutabnahmen. Signifikante Veränderungen werden mit "s", nicht signifikante Veränderungen mit "ns" gekennzeichnet.

5.1 Verhalten der untersuchten Parameter am Operationstag, Vergleich mit nicht operierten Testpersonen

Thrombelastogramm (TEG) (Vgl. Abb. 1 und Tab. 1):

Bei der Darstellung der Ergebnisse wird die Summe aus r- und k-Wert gebildet ((r+k)-Wert). Als Ausgangswert läßt sich bei den Versuchspersonen 23,3 Minuten ermitteln. Drei Stunden nach erfolgter Injektion von 5000 IE LDH steigt der (r+k)-Wert auf 25,7 Minuten an. Dieser Anstieg ist gegenüber dem Ausgangswert signifikant. Bis zur 12. Stunde nach der Injektion fällt der (r+k)-Wert dann wieder auf 22,4 Minuten ab. Bei den Testpersonen, die LDH/DHE erhielten, ist der Verlauf sehr ähnlich, nur ist der Anstieg 3 Stunden nach der Injektion mit 26,6 Minuten noch deutlicher. Der statistische Vergleich zwischen den beiden Prophylaxearten (LDH - LDH/DHE) zeigt jedoch keinen signifikanten Unterschied. Bei den hysterektomierten Patientinnen liegt der Mittelwert vor der Injektion von LDH bzw. LDH/DHE bei ca. 22 Minuten. Bei den Patientinnen, die mit LDH oder LDH/DHE behandelt wurden, bleiben die Werte relativ konstant. In der Acenocoumarol-Gruppe, also ohne präoperative Prophylaxe, kommt es 3 Stunden nach der Operation zu einer Verkürzung des (r+k)-Wertes.

THROMBELASTOGRAMM (r+k)



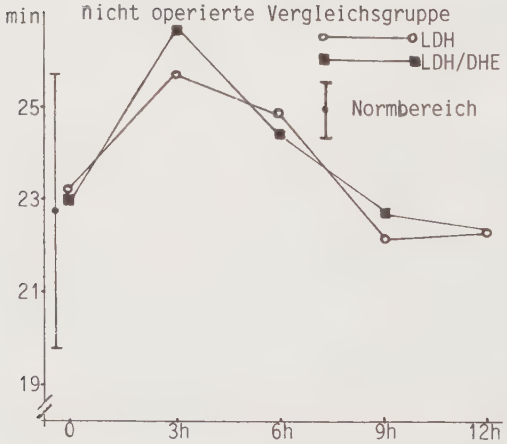
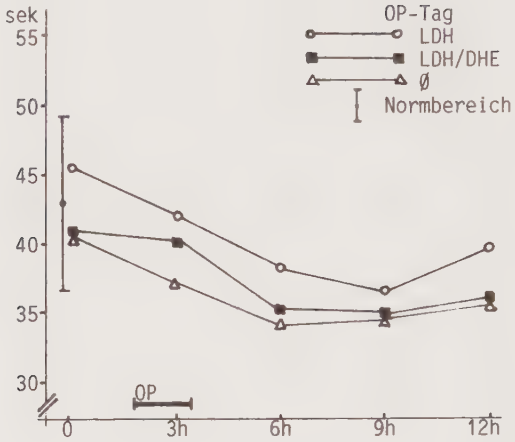


Abb. 1 Verlauf der Summe aus r- und k-Wert im TEG bei hysterektomierten Patientinnen am Operationstag mit LDH-, LDH/DHE- und ohne (Ø) Prophylaxe (Acenocoumarol-Gruppe),sowie bei nicht operierten Personen.

Tab. 1: Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Summe aus r- und k- Wert im TEG (vgl. Abb. 1). (Mittelwert $\bar{x}$, Standardabweichung SD, signifikant s, nicht signifikant ns)

TEG	r + k (min)		0	3h	6h	9h	12h
NICHT OPERIERTE TESTPERSONEN	LDH	n	13	13	13	13	13
		$\bar{x}$	23,3	25,7	24,9	22,3	22,4
		SD	3,2	4,7	4,3	3,4	3,5
	Interner Vgl. gegen 0			s	ns	ns	ns
	LDH/DHE	n	13	13	13	13	13
		$\bar{x}$	23,1	26,6	24,7	22,7	22,4
		SD	3,5	5,8	4,0	3,4	3,8
	Interner Vgl. gegen 0			s	s	ns	ns
	Vgl.LDH-LDH/DHE		ns	ns	ns	ns	ns
HYSTEREKTOMIERTE PATIENTINNEN OP TAG	LDH	n	12	12	12	12	12
		$\bar{x}$	22,3	21,6	20,5	19,6	19,6
		SD	3,3	3,6	4,3	1,6	3,5
	Interner Vgl. gegen 0			ns	ns	s	ns
	LDH/DHE	n	12	12	12	12	12
		$\bar{x}$	22,3	21,6	19,5	20,4	19,5
		SD	2,7	3,5	2,8	3,1	2,1
	Interner Vgl. gegen 0			ns	s	ns	s
	Keine Prophylaxe	n	12	12	12	12	12
		$\bar{x}$	22,6	19,3	18,8	18,6	19,3
		SD	2,7	2,8	1,6	2,3	2,6
	Interner Vgl. gegen 0			s	s	s	s
	Externer Vgl. LDH-LDH/DHE		ns	ns	ns	ns	ns
	LDH-keine Proph.		ns	s	ns	ns	ns
	LDH/DHE-k.Proph.		ns	s	ns	ns	ns

PARTIELLE THROMBOPLASTINZEIT



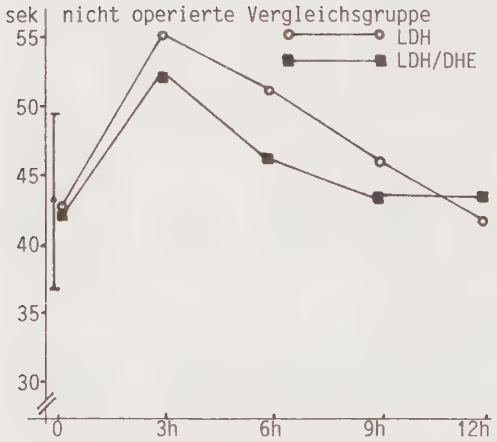


Abb. 2 Verlauf der partiellen Thromboplastinzeit bei hysterektomierten Patientinnen am Operationstag mit LDH-, LDH/DHE- und ohne (Ø) Propphylaxe (Acenocumarol-Gruppe), sowie bei nicht operierten Personen.

Tab. 2: Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die partielle Thromboplastinzeit (PTT) (vgl. Abb. 2).
(Mittelwert $\bar{x}$. Standardabweichung SD, signifikant s, nicht signifikant ns)

	PTT (sek)		0	3h	6h	9h	12h
NICHT OPERIERTE TESTPERSONEN	LDH	n	13	13	13	13	13
		$\bar{x}$	43	55	51	46	42
		SD	6	18	11	8	6
	Interner Vgl. gegen 0			s	s	ns	ns
	LDH/DHE	n	13	13	13	13	13
		$\bar{x}$	43	52	46	44	44
		SD	4	10	8	5	5
	Interner Vgl. gegen 0			s	ns	ns	ns
	Vgl.LDH-LDH/DHE		ns	ns	ns	ns	ns
HYSTEREKTOMIERTE PATIENTINNEN OP TAG	LDH	n	12	12	12	12	12
		$\bar{x}$	46	42	38	37	40
		SD	10	8	5	4	10
	Interner Vgl. gegen 0			ns	s	s	s
	LDH/DHE	n	12	12	12	12	12
		$\bar{x}$	41	40	35	35	36
		SD	5	5	4	4	4
	Interner Vgl. gegen 0			ns	s	s	s
	Keine Prophylaxe	n	12	12	12	12	12
		$\bar{x}$	41	37	34	35	36
		SD	4	5	5	3	3
	Interner Vgl. gegen 0			s	s	s	s
	Externer Vgl.						
	LDH-LDH/DHE		ns	ns	ns	ns	ns
	LDH-keine Proph.		ns	s	ns	ns	ns
	LDH/DHE-k.Proph.		ns	s	ns	ns	ns

Es ist eher eine Verkürzung von r+k in der Gruppe der Patientinnen, die später Acenocoumarol erhielten, festzustellen. Diese Verkürzung ist hier außerdem signifikant.

Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (Vgl. Abb. 2 und Tab. 2):

Die PTT steigt bei den nicht operierten Testpersonen nach 3 h auf Werte bis 55 Sek. signifikant an. Sie geht bei beiden Prophylaxegruppen (LDH u. LDH/DHE) im Verlauf der nächsten 9 Stunden nach der Injektion auf ihren Ausgangswert zurück. Für die LDH/DHE-Gruppe war die PTT-Verlängerung nur für die 3. Stunde nach der Injektion statistisch signifikant, jedoch ergab sich zwischen der LDH- und LDH/DHE- Gruppe kein statistisch signifikanter Unterschied. Bei den hysterektomierten Patientinnen liegt der Mittelwert am Operationstag bei allen Gruppen um 40 Minuten. Im Gegensatz zu den nicht operierten Testpersonen kann hier, ähnlich wie bei der Thrombelastographie, eine Verkürzung der partiellen Thromboplastinzeit während des 12-stündigen Verlaufes festgestellt werden. Die Verkürzung der PTT 3 Stunden nach der Operation ist auch hier bei der Gruppe ohne Prophylaxe gegenüber den beiden anderen signifikant.

Thrombinzeit (TZ) (Vgl. Abb. 3 und Tab. 3):

Bei den nicht operierten Testpersonen steigt die TZ 3 Stunden nach der LDH-Injektion von 22 Sekunden auf 33 Sekunden an. Dieser Anstieg ist statistisch hoch signifikant. Im weiteren Verlauf bis zur 9. Stunde nach der Injektion fällt der Wert wieder auf den Ausgangswert zurück. Bei der LDH/DHE-Gruppe ist der Verlauf identisch. Zwischen der alleinigen Gabe von LDH und der Kombinationsgabe von LDH/DHE ist somit kein Unterschied im Verlauf der Thrombinzeit festzustellen. Bei den operierten Frauen sind die Ausgangswerte der Thrombinzeit gleich. Drei Stunden nach der Injektion von LDH bzw. LDH/DHE kommt es zu einer geringfügigen, nicht signifikanten Verlängerung bei der

THROMBINZEIT

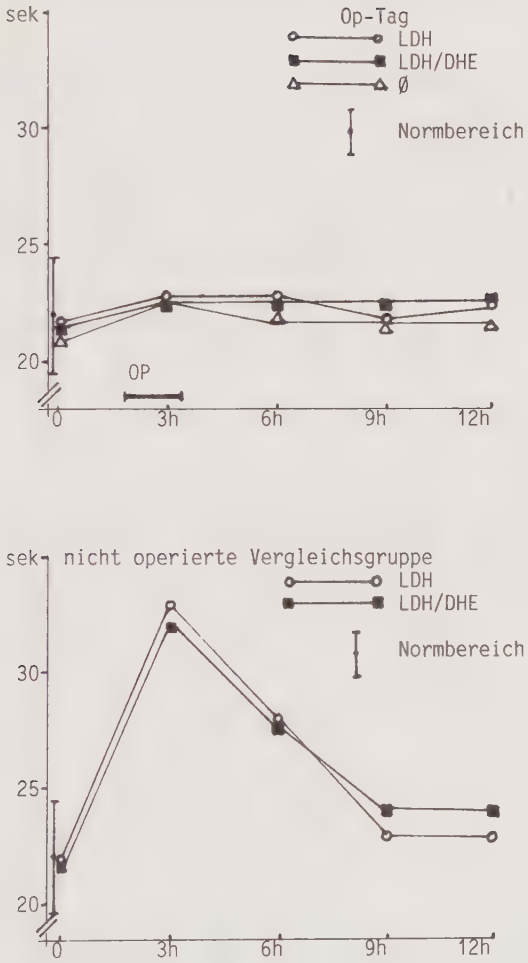


Abb. 3 Verlauf der Thrombinzeit bei hysterektomierten Patientinnen am Operationstag mit LDH- und LDH/DHE-Prophylaxe, sowie bei nicht operierten Personen.

Tab. 3: Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Thrombinzeit (vgl. Abb. 3). (Mittelwert $\bar{x}$, Standardabweichung SD, signifikant s, nicht signifikant ns)

	Thrombinzeit (sek)	0	3h	6h	9h	12h
NICHT OPERIERTE TESTPERSONEN						
	LDH n	13	13	13	13	13
	$\bar{x}$	22	33	28	23	23
	SD	2	17	8	2	2
	Interner Vgl. gegen 0		s	s	ns	ns
	LDH/DHE n	13	13	13	13	13
	$\bar{x}$	22	32	28	24	24
	SD	3	11	9	3	3
	Interner Vgl. gegen 0		s	s	ns	ns
	Vgl.LDH-LDH/DHE	ns	ns	ns	ns	ns
HYSTEREKTOMIERTE PATIENTINNEN OP TAG						
	LDH n	12	12	12	12	12
	$\bar{x}$	22	23	23	22	23
	SD	2	2	1	2	1
	Interner Vgl. gegen 0		ns	ns	ns	ns
	LDH/DHE n	12	12	12	12	12
	$\bar{x}$	22	23	23	23	23
	SD	1	2	2	1	2
	Interner Vgl. gegen 0		s	s	ns	ns
	Keine n	12	12	12	12	12
	Prophylaxe $\bar{x}$	21	23	22	22	22
	SD	2	3	2	2	2
	Interner Vgl. gegen 0		s	ns	ns	ns
	Externer Vgl.					
	LDH-LDH/DHE	ns	ns	ns	ns	ns
	LDH-keine Proph.	ns	ns	ns	ns	ns
	LDH/DHE-k.Proph,	ns	ns	ns	ns	ns

LDH-Gruppe, jedoch zu einer signifikanten Verlängerung der TZ bei der LDH/DHE-Gruppe.
Für die Acenocoumarol-Gruppe ist der Anstieg für die intraoperative Blutentnahme (3-Stunden-Wert) ebenfalls signifikant.

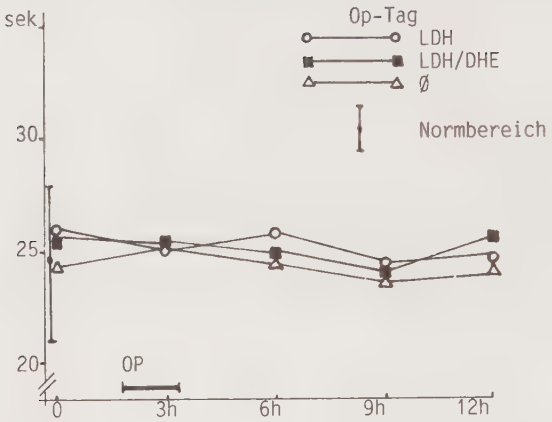
Thrombinkoagulasezeit (TKZ) (Vgl. Abb. 4 und Tab. 4):

Die TKZ zeigt sowohl bei den nicht operierten Testpersonen als auch bei den hysterektomierten Patientinnen nur leichte, statistisch nicht signifikante Schwankungen innerhalb des Normalbereiches im 12-stündigen Beobachtungsintervall. Die TKZ der Patientinnen, die keine Prophylaxe erhielten (Acenocoumarol-Gruppe), verläuft gleich wie die der LDH- und LDH/DHE-Prophylaxe-Gruppen.

Fibrin-, Fibrinogen- Spaltprodukte (FSP) (Vgl. Abb. 5 und Tab. 5):

Bei den nicht operierten Testpersonen kommt es vor allem in der LDH-Gruppe zu geringfügigen Anstiegen zwischen der 6. und 9. h nach der Injektion. Die Ausgangswerte für die LDH- und LDH/DHE- Gruppe liegen bei 0,1 µg/ml; der Anstieg in der LDH-Gruppe erreicht nur Werte um 0,25 µg/ml. Der Anstieg ist statistisch nicht signifikant. Die FSP-Konzentrationen steigen bei keiner Gruppe über den Normbereich hinaus an. Am Operationstag nimmt bei der LDH-Gruppe die FSP-Konzentration von 0,15 µg/ml auf 0,4 µg/ml 3 h nach der Injektion zu und fällt ab der 9. h nach Injektion wieder ab. In der Acenocoumarol-Gruppe kommt es 3 h nach der Operation zu einem Anstieg von etwa 0,2 µg/ml auf 0,5 µg/ml in der 9-stündigen Kontrolle. Die Anstiege für die 6-h-Werte sind bei diesen Gruppen signifikant.
In der LDH/DHE-Gruppe kommt es zu keinen größeren Schwankungen. Bis zur 9. Stunde nach der Injektion bleiben die Werte konstant bei 0,1 µg/ml. Nur die letzte 12-h-Kontrolle ist gegenüber den anderen Werten mit 0,18 µg/ml erhöht.

THROMBINKOAGULASEZEIT



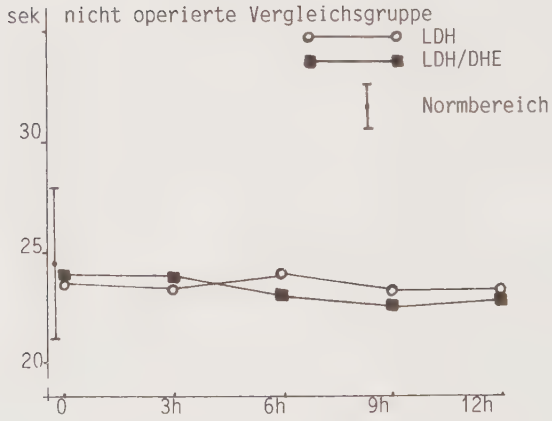


Abb. 4 Verlauf der Thrombinkoagulasezeit bei hysterektomierten Patientinnen am Operationstag mit LDH-, LDH/DHE- und ohne (Ø) Prophylaxe (Acenocoumarol-Gruppe), sowie bei nicht operierten Vergleichspersonen.

Tab. 4: Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Thrombinkoagulasezeit (vgl. Abb. 4). (Mittelwert $\bar{x}$, Standardabweichung SD, signifikant s, nicht signifikant ns)

	Thrombinkoagulase-zeit (sek)		0	3h	6h	9h	12h
NICHT OPERIERTE TESTPERSONEN	LDH	n	13	13	13	13	13
		$\bar{x}$	23,5	23,3	23,9	23,3	23,4
		SD	2,7	1,8	2,4	2,4	2,9
	Interner Vgl. gegen 0			ns	ns	ns	ns
	LDH/DHE	n	13	13	13	13	13
		$\bar{x}$	23,8	23,8	23,0	22,6	22,9
		SD	3,1	2,2	2,6	2,7	2,1
	Interner Vgl. gegen 0			ns	ns	s	ns
	Vgl.LDH-LDH/DHE		ns	ns	ns	ns	ns
HYSTEREKTOMIERTE PATIENTINNEN OP TAG	LDH	n	12	12	12	12	12
		$\bar{x}$	25,9	25,0	25,8	24,0	25,2
		SD	3,4	3,7	3,1	2,7	2,5
	Interner Vgl. gegen 0			ns	ns	s	ns
	LDH/DHE	n	12	12	12	12	12
		$\bar{x}$	25,4	25,1	24,8	23,9	25,6
		SD	4,5	4,7	4,0	3,7	6,3
	Interner Vgl. gegen 0			ns	ns	s	ns
	Keine Prophylaxe	n	12	12	12	12	12
		$\bar{x}$	24,6	25,1	24,5	23,8	24,2
		SD	2,9	3,1	3,1	3,5	3,0
	Interner Vgl. gegen 0			ns	ns	ns	ns
	Externer Vgl. LDH-LDH/DHE		ns	ns	ns	ns	ns
	LDH-keine Proph.		ns	ns	ns	ns	ns
	LDH/DHE-k.Proph.		ns	ns	ns	ns	ns

FIBRINSPALTPRODUKTE

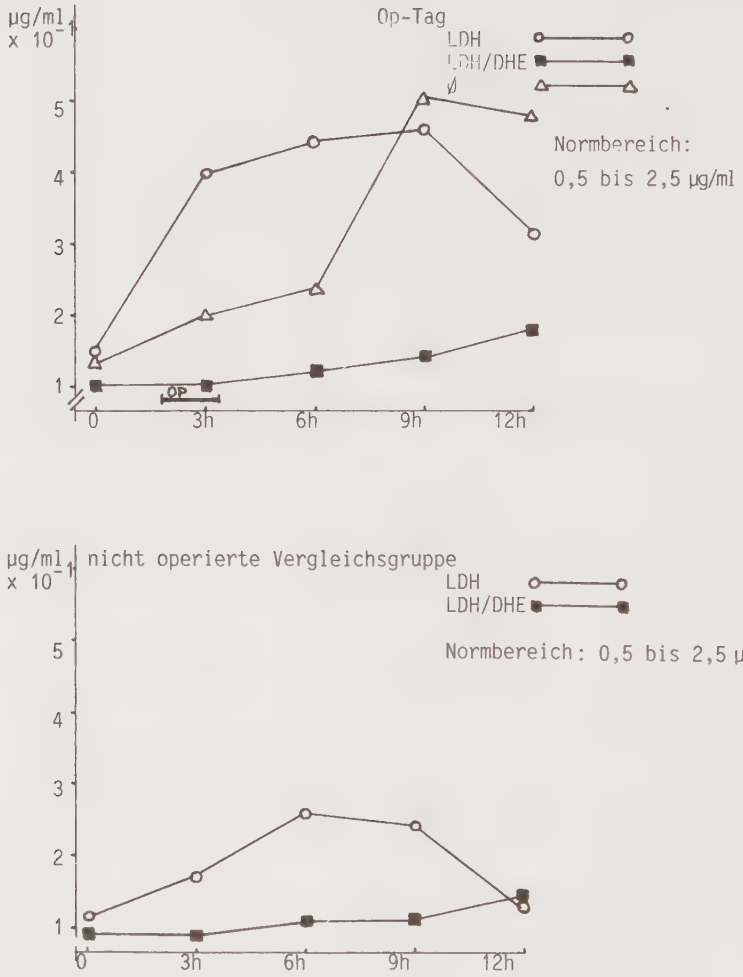


Abb. 5 Verlauf der Fibrinspaltprodukte bei hysterektomierten Patientinnen am Operationstag mit LDH-, LDH/DHE- und ohne (Ø) Prophylaxe (Acenocoumarol-Gruppe), sowie bei nicht operierten Vergleichspersonen.

Tab. 5: Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Fibrinspaltprodukte bei Bestimmung mit dem Staphylokokken-Clumping-Test (vgl. Abb. 5). (Mittelwert $\bar{x}$, Standardabweichung SD, signifikant s, nicht signifikant ns)

	Fibrinspalt-produkte (µg/ml)		0	3h	6h	9h	12h
NICHT OPERIERTE TESTPERSONEN	LDH	n	7	7	7	7	7
		$\bar{x}$	0,12	0,17	0,26	0,24	0,13
		SD	0,025	0,15	0,33	0,33	0,06
	Interner Vgl. gegen 0			ns	ns	ns	ns
	LDH/DHE	n	6	6	6	6	6
		$\bar{x}$	0,09	0,09	0,11	0,11	0,14
		SD	0,04	0,04	0,03	0,03	0,06
	Interner Vgl. gegen 0			ns	ns	ns	ns
	Vgl.LDH-LDH/DHE		ns	ns	ns	ns	ns
HYSTEREKTOMIERTE PATIENTINNEN OP TAG	LDH	n	12	12	12	12	12
		$\bar{x}$	0,15	0,40	0,44	0,46	0,32
		SD	0,10	0,30	0,30	0,60	0,40
	Interner Vgl. gegen 0			ns	s	ns	ns
	LDH/DHE	n	12	12	12	12	12
		$\bar{x}$	0,10	0,10	0,12	0,14	0,18
		SD	0,03	0,03	0,05	0,06	0,10
	Interner Vgl. gegen 0			ns	ns	ns	ns
	Keine Prophylaxe	n	12	12	12	12	12
		$\bar{x}$	0,14	0,20	0,23	0,50	0,46
		SD	0,60	0,30	0,15	0,70	0,60
	Interner Vgl. gegen 0			ns	s	ns	s
	Externer Vgl.						
	LDH-LDH/DHE		ns	s	s	s	ns
	LDH-keine Proph.		ns	ns	ns	ns	ns
	LDH/DHE-k.Proph.		ns	ns	ns	ns	ns

5.2 Verhalten der partiellen Thromboplastinzeit und der Thrombinzeit 7 bis 8 Stunden nach der letzten Injektion von LDH bzw. LDH/DHE bis zum 8. Tag.

Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (Vgl. Abb. 6 und Tab. 6):

Die präoperativen Mittelwerte für die LDH- und LDH/DHE- Gruppe liegen bei 44 Sek. Bei der ersten postoperativen Kontrolle kommt es bei der LDH-Gruppe zu einem Abfall der PTT auf 40 Sek. mit einem unmittelbar darauf folgenden Anstieg auf 48 Sek. am 3. Tag. Um den 4./5. Tag wird wieder der Ausgangswert erreicht.
In der LDH/DHE-Gruppe fehlen diese Schwankungen. Eine statistische Signifikanz der Verlaufsschwankungen ließ sich für keine der beiden Gruppen errechnen.

Thrombinzeit (TZ) (Vgl. Abb. 7 und Tab. 7):

Bei den Kontrollen 7 bis 8 h nach der letzten Injektion von LDH bzw. LDH/DHE liegt der Ausgangswert für die TZ bei 23 Sek. Die Schwankungen im Verlauf der TZ bleiben im Normbereich und sind statistisch nicht signifikant. In der LDH-Gruppe kommt es am 1. Tag zu einem Anstieg der TZ, die am 4. Tag wieder unter den Ausgangswert zurückkehrt, um dann um den 6./7. Tag nochmals anzusteigen.
Im Verlauf der LDH/DHE-Gruppe fehlen diese Anstiege, der kürzeste Mittelwert für die TZ liegt zwischen dem 3. und 4. Tag.

5.3 Verhalten der partiellen Thromboplastinzeit, der Thrombinzeit und der Heparinthrombinzeit 11 bis 12 Stunden nach der letzten Injektion von LDH bzw. LDH/DHE bis zum 8. Tag.

Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (Vgl. Abb. 6 und Tab. 8):

Die PTT zeigt zwar keine statistisch signifikanten Verlaufsänderungen, jedoch deutliche Schwankungen im Kurvenverlauf, vor allem für die LDH-Gruppe. Nach einem starken Anstieg der PTT bis zum 3. Tag über den Normbereich hinaus fällt sie um den 4./5. Tag wieder auf die Ausgangswerte zurück. Gegen Ende des Beobachtungsintervalles kommt es dann am 6./7. Tag nochmals zu einem deutlichen Anstieg bei der LDH-Gruppe. In der LDH/DHE-Gruppe ist der Verlauf ähnlich, nur sind die Anstiege nicht so deutlich.

Thrombinzeit (TZ) (Vgl. Abb.7 und Tab. 9):

Die TZ ist hier mit Ausgangswerten von 17 bis 18 Sek. weniger empfindlich eingestellt. Für die LDH-Gruppe lassen sich wieder um den 3. und 4. Tag die kürzesten Mittelwerte feststellen. Eine statistische Signifikanz ließ sich auch hier nicht errechnen.

Heparinthrombinzeit (HTZ) (Vgl. Abb. 8 und Tab. 10):

Der Verlauf der HTZ für die LDH-Gruppe unterscheidet sich nicht von dem der LDH/DHE-Gruppe. Die Ausgangswerte liegen bei 21 Sek. Es kommt postoperativ zu einem steilen Abfall der HTZ.
Die Mittelwerte für die HTZ sind ab dem 3. Tag unterhalb des Normbereiches verkürzt. Im Beobachtungsintervall bis zum 8. Tag kommt es zu keinem Anstieg mehr.
Diese Verlaufsänderung ist statistisch signifikant.

PARTIELLE THROMBOPLASTINZEIT

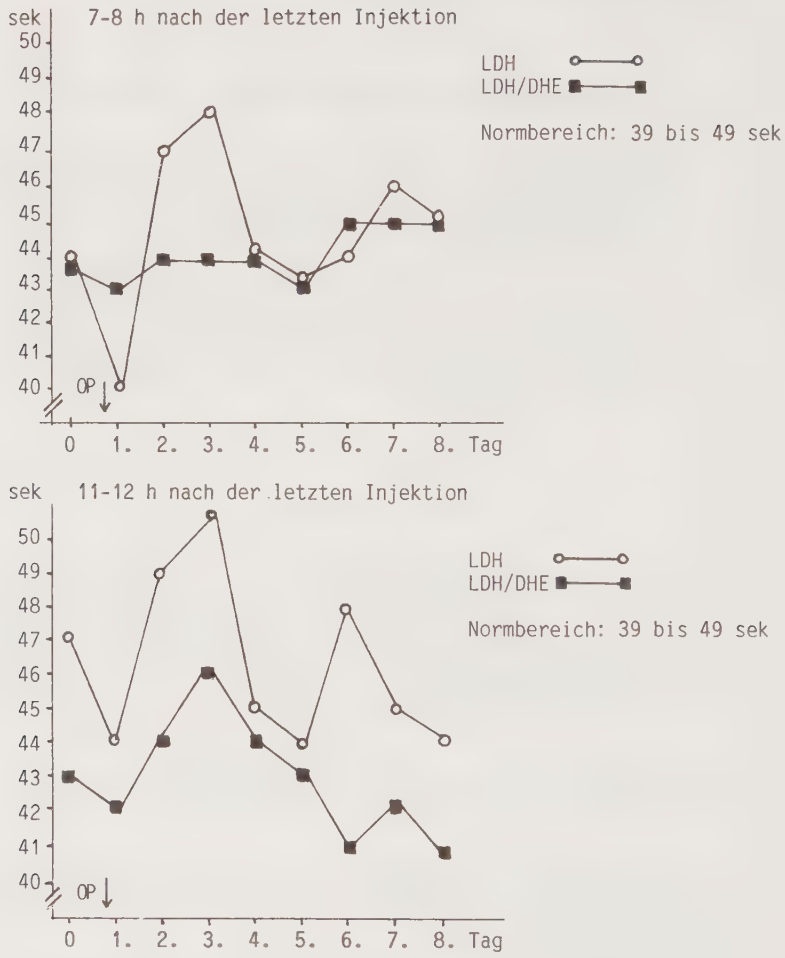


Abb. 6 Verlauf der partiellen Thromboplastinzeit bei Patientinnen mit LDH- und LDH/DHE-Prophylaxe. Kontrollen jeweils 7-8 h bzw. 11-12 h nach der letzten Injektion.

THROMBINZEIT

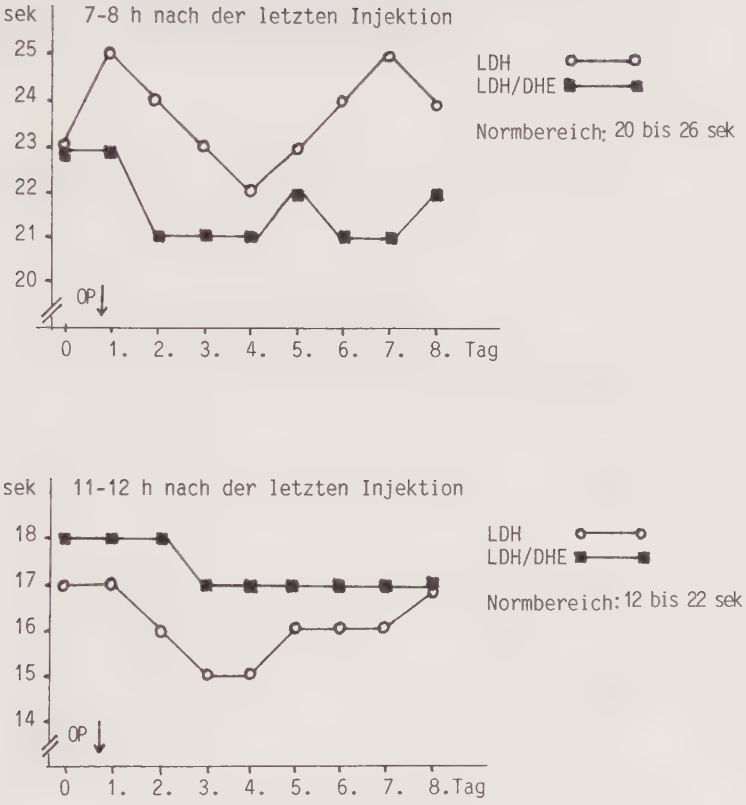


Abb. 7 Verlauf der Thrombinzeit bei Patientinnen mitLDH- und LDH/DHE-Prophylaxe.Kontrollen jeweils 7-8 h bzw. 11-12 h nach der letzten Injektion.

Tab. 6 : Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die partielle Thromboplastinzeit bei Kontrollen 7-8 h nach der letzten Injektion (vgl. Abb. 8). (Mittelwerte $\bar{x}$, Standardabweichung SD, signifikant s, nicht signifikant ns)

Partielle Thromboplastinzeit (sek)

		0	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8. Tag
LDH	n	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	$\bar{x}$	44	40	47	48	44	43	44	46	45
	SD	5	6	5	8	5	5	6	8	6
Intern.Vgl. gegen 0			ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
LDH/DHE	n	7	7	7	7	7	7	7	6	6
	$\bar{x}$	44	43	44	44	44	43	45	45	45
	SD	5	8	7	6	4	3	4	4	2
Intern.Vgl. gegen 0			ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Ext.Vergl.: LDH-LDH/DHE			ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Tab. 7 : Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Thrombinzeit bei Kontrollen 7 bis 8 h nach der letzten Injektion (vgl. Abb. 9).
(Mittelwert $\bar{x}$, Standardabweichung SD, signifikant s, nicht signifikant ns)

Thrombinzeit (sek)

		0	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8. Tag
LDH	n	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	$\bar{x}$	23	25	24	23	22	23	24	25	24
	SD	3	3	4	5	3	3	3	3	3
Intern.Vgl. gegen 0			ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
LDH/DHE	n	7	7	7	7	7	7	7	6	6
	$\bar{x}$	23	23	21	21	21	22	21	21	22
	SD	3	4	2	3	2	2	2	2	2
Intern.Vgl. gegen 0			ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Ext.Vergl.: LDH-LDH/DHE		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Tab. 8 : Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die partielle Thromboplastinzeit bei Kontrollen 11-12 h nach der letzten Injektion (vgl. Abb. 8). ($\bar{x}$ = Mittelwert, SD = Standardabweichung, s = signifikant, ns = nicht signifikant)

Partielle Thromboplastinzeit (sek)

		0	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8. Tag
LDH	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	$\bar{x}$	47	44	49	51	45	44	48	45	44
	SD	8	8	10	10	8	7	16	9	8
Intern.Vgl. gegen 0			ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
LDH/DHE	n	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	$\bar{x}$	43	42	44	46	44	43	41	42	41
	SD	6	7	8	13	7	8	6	6	7
Intern.Vgl. gegen 0			ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Ext.Vergl.: LDH-LDH/DHE		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Tab. 9 : Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Thrombinzeit bei Kontrollen 11-12 h nach der letzten Injektion (vgl. Abb. 9).
Mittelwert $\bar{x}$, Standardabweichung SD,
signifikant s, nicht signifikant ns)

Thrombinzeit (sek)

		0	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8. Tag
LDH	n	27	27	27	27	27	26	26	26	26
	$\bar{x}$	17	17	16	15	15	16	16	16	17
	SD	5	5	5	5	5	6	6	5	6
Intern.Vgl. gegen 0			ns	ns	s	s	ns	ns	ns	ns
LDH/DHE	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26
	$\bar{x}$	18	18	18	17	17	17	17	17	17
	SD	6	7	7	6	7	6	6	6	6
Intern.Vgl. gegen 0			ns	ns	s	s	s	ns	ns	ns
Ext.Vergl.: LDH-LDH/DHE		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

HEPARINTHROMBINZEIT

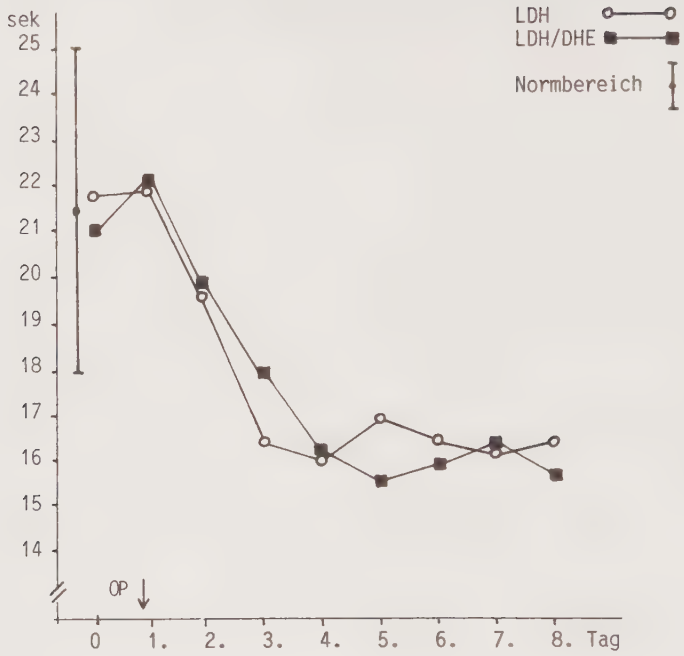


Abb. 8 Verlauf der Heparin-Thrombinzeit bei Patientinnen mit LDH- und LDH/DHE-Prophylaxe.
Kontrollen jeweils 11-12 h nach der letzten Injektion.

Tab. 10: Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Heparin-Thrombinzeit bei der Blutentnahme 11-12 h nach der letzten Injektion von Heparin bzw. Heparin/Dihydroergotamin (vgl. Abb. 10). (Mittelwert $\bar{x}$, Standardabweichung SD, signifikant s, nicht signifikant ns)

Heparin - Thrombinzeit (sek)

		0	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8. Tag
LDH	n	21	21	21	21	21	21	21	21	21
	$\bar{x}$	21,8	21,9	19,6	16,4	16,0	16,9	16,5	16,1	16,5
	SD	4,0	3,0	2,9	2,0	3,0	4,0	2,8	3,0	2,9
Intern.Vgl. gegen 0			ns	ns	s	s	s	s	s	s
LDH/DHE	n	21	21	21	21	21	21	21	21	21
	$\bar{x}$	21,0	22,0	19,9	18,0	16,1	15,5	15,9	16,3	15,8
	SD	3,6	3,5	3,4	3,3	2,9	3,0	3,8	2,8	2,9
Intern.Vgl. gegen 0		ns	ns	s	s	s	s	s	s	s
Ext.Vergl.: LDH-LDH/DHE		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

5.4 Verhalten der Thrombin- und der Thrombinkoagulasezeit bei Patientinnen mit positivem und negativem Jod-125-Fibrinogentest bis zum 8. Tag

Der zeitliche Abstand zwischen den Blutabnahmen und der Injektion von LDH bzw. LDH/DHE war bei dieser Gruppe nicht konstant. Zwischen den beiden Prophylaxearten LDH und LDH/DHE ließen sich keine unterschiedlichen Verläufe feststellen, deshalb wurden diese Gruppen zusammengefaßt und der Acenocoumarol-Gruppe gegenübergestellt.

Thrombinzeit (TZ) (Vgl. Abb. 9 und Tab.11):

Die Schwankungen im Verlauf der TZ bewegen sich sowohl bei den Patientinnen mit positivem als auch bei Patientinnen mit negativem Jod-125-Fibrinogentest im Normbereich.
Die TZ steigt am 1. Tag in beiden Prophylaxegruppen an. Der Anstieg bei der LDH-LDH/DHE-Gruppe ist hier statistisch signifikant. Am 4. Tag fällt die TZ auf den Ausgangswert zurück und steigt etwas stärker bei der Acenocoumarol-Gruppe um den 5. und 6. Tag nochmals an. Bei den Thrombosepatientinnen sind die Schwankungen der TZ im Verlauf ähnlich. Signifikante Verkürzungen oder Verlängerungen der TZ sind hier nicht festzustellen, obwohl für alle Prophylaxegruppen zwischen dem 3. und 4. Tag die kürzesten Mittelwerte für die TZ gemessen wurden.

Thrombinkoagulasezeit (TKZ) (Vgl. Abb. 10 und Tab.12):

Die TKZ steigt,beginnend am 1. Tag, signifikant auf Werte über den Normbereich hinaus bis zum 4./5. Tag stark an. Dieser Verlauf ist für alle Prophylaxegruppen mit negativem Jod-125-Fibrinogentest nahezu identisch. Bei der Thrombosegruppe ist dieser Anstieg nicht signifikant.

THROMBINZEIT

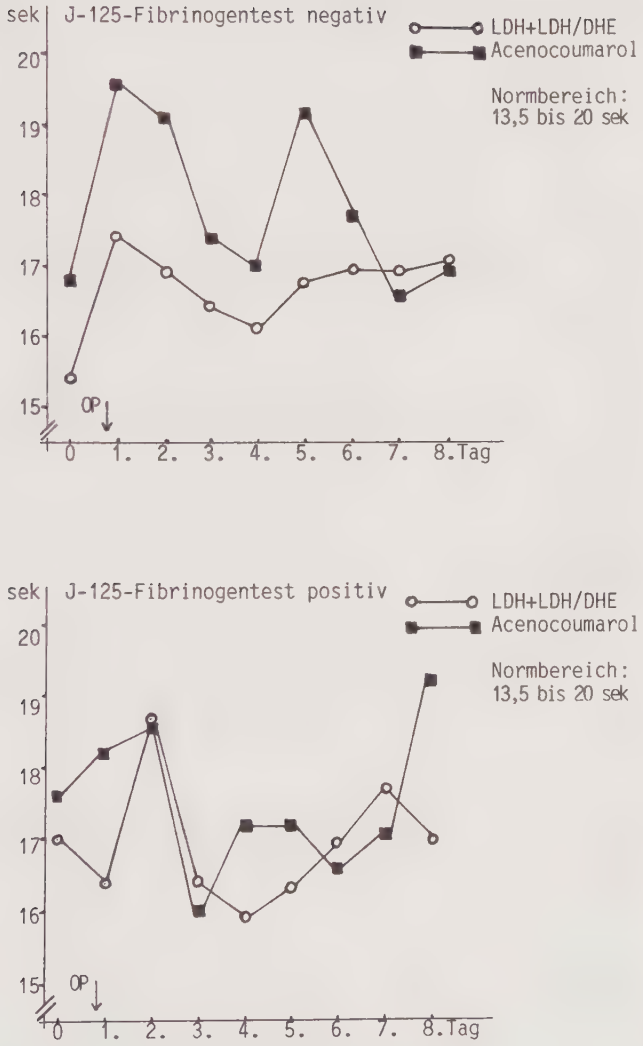


Abb. 9 Verlauf der Thrombinzeit bei Patientinnen mit positivem und negativem Jod-125-Fibrinogentest (die Prophylaxegruppen LDH und LDH/DHE wurden als eine Gruppe zusammengefasst und mit der Acenocoumarol-Gruppe verglichen).
(Acenocoumarol = 4-Hydroxy-Cumarin)

Tab.11: Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Thrombinzeit bei Patientinnen mit positivem bzw. negativem J-F-T. Die Kontrollen erfolgten 11-12 h nach der letzten Injektion (vgl. Abb. 6). (Mittelwert $\bar{x}$, Standardabweichung SD, signifikant s, nicht signifikant ns)

Thrombinzeit (sek)

		0	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.Tag
J-125-FIBRINOGENTEST NEGATIV										
LDH + LDH/DHE	n	48	48	48	48	48	48	48	48	48
	$\bar{x}$	15,4	17,4	16,9	16,4	16,1	16,7	16,9	16,9	17,1
	SD	2,4	3,1	3,0	3,7	3,5	3,9	3,3	3,0	3,6
Intern.Vgl. gegen 0			s	s	ns	ns	ns	ns	ns	s
Aceno-coumarol	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	$\bar{x}$	16,8	19,6	19,1	17,4	17,0	19,2	17,7	16,6	17,1
	SD	4,7	8,6	5,0	3,8	4,3	10,0	5,0	4,6	5,0
Intern.Vgl. gegen 0			ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Ext.Vergl.: LDH+LDH/DHE mit Aceno-coumarol		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
J-125-FIBRINOGENTEST POSITIV										
LDH + LDH/DHE	n	8	8	8	8	8	7	7	6	6
	$\bar{x}$	17,0	16,4	18,6	16,4	15,9	16,3	16,9	17,7	17,0
	SD	3,7	2,7	5,5	3,2	2,8	2,0	4,2	3,8	3,8
Intern.Vgl. gegen 0			ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Aceno-coumarol	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	$\bar{x}$	17,6	18,2	18,6	16,0	17,2	17,2	16,6	17,0	19,2
	SD	2,3	2,4	3,8	2,3	3,0	3,5	2,6	2,5	4,0
Intern.Vgl. gegen 0			ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Ext.Vergl.: LDH+LDH/DHE mit Aceno-coumarol		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

THROMBINKOAGULASEZEIT

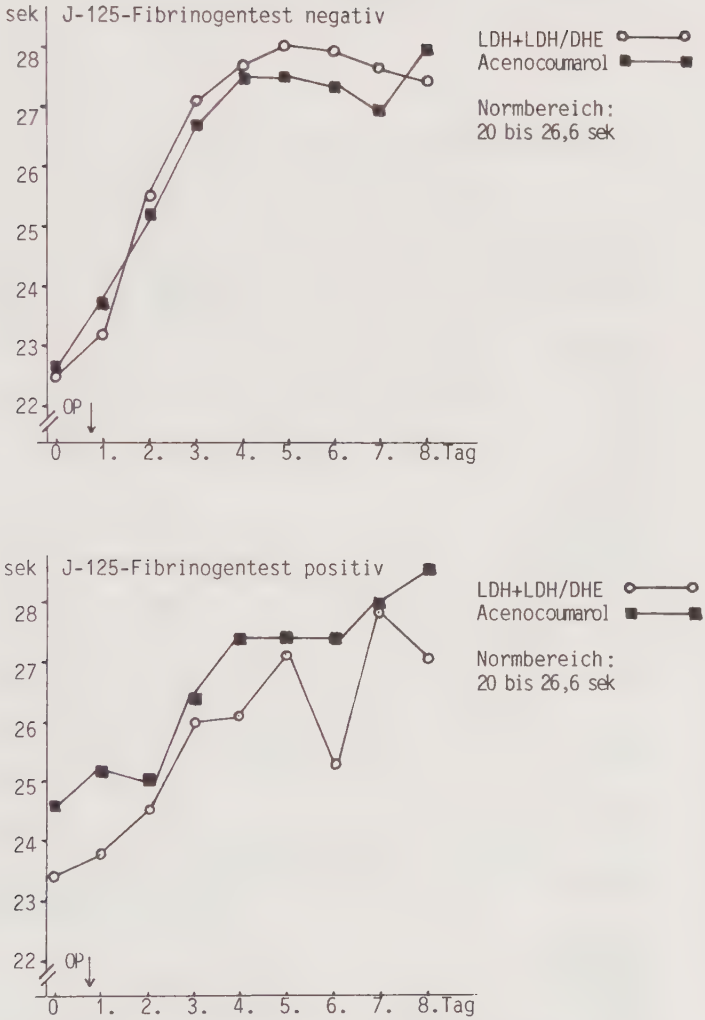


Abb.10 Verlauf der Thrombinkoagulasezeit bei Patientinnen mit positivem und negativem Jod-125-Fibrinogentest (die Prophylaxegruppen LDH und LDH/DHE wurden als eine Gruppe zusammengefasst und mit der Acenocoumarol-Gruppe verglichen)(Acenocoumarol=4-Hydroxy-Cumarin).

Tab.12: Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Thrombinkoagulasezeit (vgl. Abb. 7). (Mittelwert $\bar{x}$, Standardabweichung SD, signifikant s, nicht signifikant ns)

Thrombinkoagulasezeit (sek)

			0	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.Tag
J-125-FIBRINOGENTEST NEGATIV	LDH + LDH/DHE	n	49	49	49	49	49	49	49	49	49
		$\bar{x}$	22,5	23,2	25,5	27,1	27,7	28,0	27,9	27,7	27,6
		SD	2,8	2,9	3,4	3,8	3,8	3,6	3,7	3,2	3,0
	Intern.Vgl. gegen 0			ns	s	s	s	s	s	s	s
	Aceno-cuamrol	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		$\bar{x}$	22,6	23,7	25,2	26,7	27,5	27,5	27,4	26,9	27,9
		SD	2,5	2,3	3,0	2,9	2,8	3,4	3,1	3,3	3,7
	Intern.Vgl. gegen 0			ns	s	s	s	s	s	s	s
	Ext.Vergl.: LDH+LDH/DHE mit Aceno-cumarol			ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
J-125-FIBRINOGENTEST POSITIV	LDH + LDH/DHE	n	8	8	8	8	8	7	7	6	6
		$\bar{x}$	23,4	23,8	24,5	26,0	26,1	27,1	25,3	27,8	27,0
		SD	3,0	3,4	2,3	2,0	4,1	2,9	3,7	2,8	2,4
	Intern.Vgl. gegen 0			ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	Aceno-cumarol	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		$\bar{x}$	24,6	25,2	25,0	26,4	27,4	27,4	27,4	27,8	28,6
		SD	4,8	6,1	5,8	6,2	5,6	5,3	5,0	4,8	4,8
	Intern.Vgl. gegen 0			ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	s
	Ext.Vergl.: LDH+LDH/DHE mit Aceno-cumarol			ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

5.5 Verhalten der Fibrin-, Fibrinogen-Spaltprodukte (FSP) im prä- und postoperativen Verlauf, gemessen mit dem Staphylokokken-Clumping-Test und mit dem Latex-Test (Vgl. Abb. 11 und Tab. 13).

Staphylokokken-Clumping-Test:

Die Mittelwerte der präoperativen FSP-Konzentrationen liegen für die LDH- und LDH/DHE-Gruppe um 1 µg/ml. Der Normbereich liegt zwischen 0,5 und 2,5 µg/ml. Die Konzentrationen steigen für beide Prophylaxegruppen ab dem 1. Tag stark an. In der LDH-Gruppe wird der höchste Wert am 5. Tag mit Konzentrationen um 9 µg/ml erreicht. Bei der LDH/DHE-Gruppe wird der höchste Mittelwert mit 8 µg/ml am 8. Tag gemessen. Eine statistische Signifikanz läßt sich weder im Verlauf der einzelnen Prophylaxegruppen noch zwischen den Gruppen feststellen.

Latex-Test:

Die mit dem Latex-Test gemessenen Ausgangswerte für die FSP-Konzentrationen liegen präoperativ bei 4 µg/ml. Der Normbereich bewegt sich zwischen 2,1 und 7,7 µg/ml. Bei der LDH-Gruppe steigen die FSP-Konzentrationen am 1. Tag auf Werte zwischen 7 und 8 µg/ml an und fallen am 2. Tag wieder etwas ab, um am 3. Tag auf Werte über 8 µg/ml anzusteigen.
In der LDH/DHE-Gruppe sind diese Schwankungen nicht so deutlich. Die Veränderungen sind bei beiden Gruppen statistisch nicht signifikant.

5.6 Verlauf der Thrombinkoagulasezeit (TKZ) in Abhängigkeit von der FSP-Konzentration (Vgl. Abb. 12).

Der postoperative Verlauf der TKZ korreliert mit dem Verlauf der FSP, die mit dem Staphylokokken-Clumping-Test bestimmt wurden (FSP-X und FSP-Y). Der Korrelationskoeffizient für die lineare Abhängigkeit beträgt 0,89 (r^2 = 0,80). Die TKZ zeigt zu den FSP, die mit dem Latex-Test bestimmt wurden (FSP-D und FSP-E) diese Assoziation nicht.

FIBRINSPALTPRODUKTE

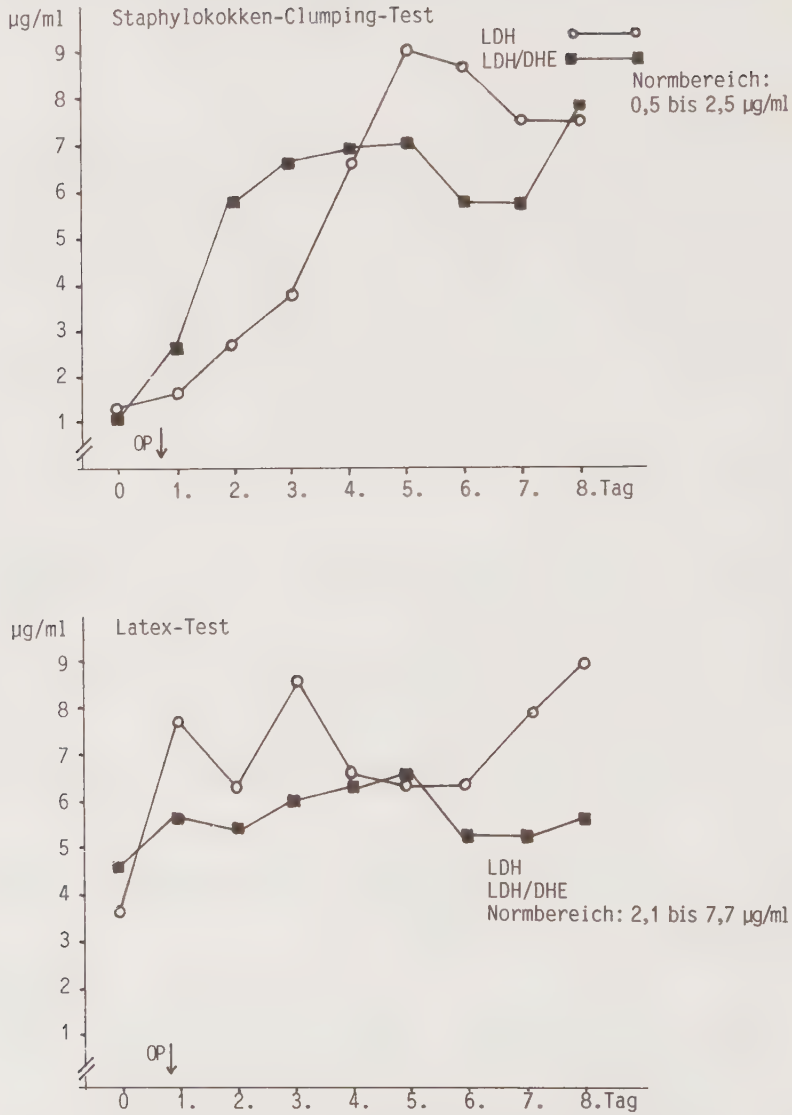


Abb. 11 Verlauf für die Fibrin (-ogen) spaltprodukte bei Patientinnen mit LDH- und LDH/DHE-Prophylaxe.
Kontrollen jeweils 11-12 h nach der letzten Injektion.

Tab. 13: Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Fibrin-Fibrinogen-Spaltprodukte bei Kontrollen 11-12 h nach der letzten Injektion (vgl. Abb. 11). (Mittelwert $\bar{x}$, Standardabweichung SD, signifikant s, nicht signifikant ns)

Fibrinspaltprodukte (µg/ml)

			0	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8. Tag
STAPHYLOCOCCAL-CLUMPING-TEST	LDH	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		$\bar{x}$	1,3	1,7	2,7	3,8	6,7	9,0	8,8	7,7	7,7
		SD	0,8	1,0	1,5	3,1	7,3	15,3	15,3	9,6	9,6
	Intern.Vgl. gegen 0			ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	LDH/DHE	n	22	22	22	22	22	22	22	22	22
		$\bar{x}$	1,1	2,7	5,8	6,6	6,9	7,0	5,8	5,7	7,9
		SD	0,5	2,5	6,6	7,2	11,0	8,2	8,6	8,6	15,2
	Intern.Vgl. gegen 0			ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	Ext.Vergl.: LDH-LDH/DHE		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
LATEX-TEST	LDH	n	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		$\bar{x}$	3,7	7,7	6,3	8,6	6,6	6,3	6,3	8,0	9,1
		SD	0,8	4,4	2,1	5,4	4,7	2,1	2,1	4,0	5,0
	Intern.Vgl. gegen 0			ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	LDH/DHE	n	21	21	21	21	21	21	21	21	21
		$\bar{x}$	4,7	5,7	5,4	6,0	6,3	6,4	5,2	5,3	5,7
		SD	4,3	4,6	4,0	3,9	5,1	5,0	1,8	2,3	3,0
	Intern.Vgl. gegen 0			ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	s
	Ext.Vergl.: LDH-LDH/DHE		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

THROMBINKOAGULASEZEIT UND FIBRIN(-OGEN)- SPALTPRODUKTE

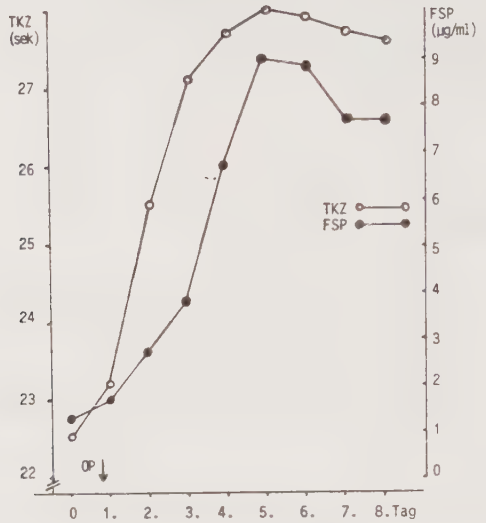


Abb. 12 a: Postoperativer Verlauf der TKZ und der mit dem Staphylokokkus-Clumping-Test bestimmten FSP-X und FSP-Y (FSP/SCT) unter LDH-Prophylaxe.

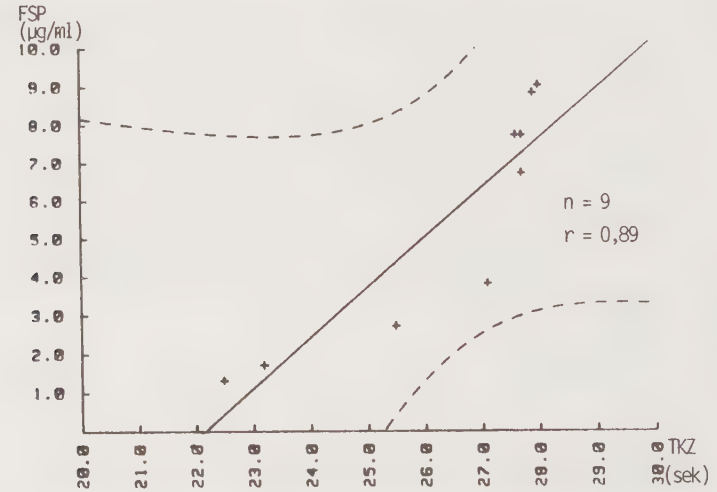


Abb. 12 b: Regressionsgerade für die TKZ in Abhängigkeit von FSP/SCT ($p < 0{,}005$).

6. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Thrombelastogramm (Vgl. Abb. 1)

Bei den nicht operierten Testpersonen kam es innerhalb von 3 Stunden nach der Injektion von LDH bzw. LDH/DHE zu signifikanten Verlängerungen des (r+k)- Wertes. Daraus läßt sich schließen, daß es nach der Injektion von 5000 IE s.c. zu so hohen Heparinspiegeln kommt, daß sich die Reaktions- und Gerinnselbildungszeit im TEG verlängern. Dies läßt sich in Einstimmung bringen mit dem von Briel (9) gemessenen Heparinspiegel, 3 Stunden nach erfolgter Injektion von 5000 IE Calciparin bzw. Heparin/ Dihydergot bei nicht operierten Testpersonen, die mit Werten um 0,11 IE/ml einen Anstieg zeigten.

Bei den operierten Patientinnen vermißt man die Verlängerung des (r+k)- Wertes. Hier kam es bei allen Prophylaxegruppen bereits intraoperativ zu einer Verkürzung des (r+k)- Wertes. Die Verkürzung war jedoch nur bei der Gruppe signifikant, bei welcher keine präoperative Prophylaxe durchgeführt wurde (Acenocoumarol-Gruppe). Auch Runge und Hartert (65), die ähnliche Untersuchungen durchführten, kamen zu diesen Ergebnissen. Allerdings fanden sie die kürzesten Reaktionszeiten während der Narkose. Bei der eigenen Untersuchung traten die kürzesten (r+k)- Werte 12 Stunden postoperativ bei allen drei Prophylaxegruppen auf. Eine signifikante Verkürzung des (r+k)- Wertes zeigte sich erwartungsgemäß bei der Gruppe ohne Prophylaxe, und ist wohl auf die ungehemmte hyperkoagulatorische postoperative Aktivität des Gerinnungssystems zurückzuführen. Auch Vinazzer (77) fand nach Operationen ohne medikamentöse Thromboseprophylaxe verkürzte r-Zeiten im Thrombelastogramm. Vinazzer untersuchte außerdem die Gerinnung bei der Gabe von 4000 IE Heparin intravenös 1 Stunde vor der Operation, wobei er noch eine Verlängerung des (r+k)- Wertes feststellen konnte. Auch Schander (68) beschreibt in seiner Studie eine Verkürzung des (r+k)- Wertes unmittelbar nach der Operation. Er erklärte diese Verkürzung der Reaktions- und Gerinnselbildungszeit mit der Hyperkoagulabilität des Blutes, die durch den operativen Eingriff ausgelöst wird.

Partielle Thromboplastinzeit (Vgl. Abb. 2)

Auch die PTT ist bei den nicht operierten Personen 3 Stunden nach der Injektion von LDH bzw. LDH/DHE über den Normbereich hinaus verlängert. Zwischen den Testpersonen, denen LDH injiziert wurde und denen mit LDH/DHE-Injektionen waren nur unwesentliche Unterschiede festzustellen. Dieser Verlauf in der PTT korreliert in hohem Maße mit den (r+k)-Werten im TEG und zeigt die Wirkung des niedrig dosierten Heparins auf das Gerinnungssystem an. Eine Verbesserung der Bioverfügbarkeit durch Zusatz von Dihydroergotamin scheint nicht gegeben. Auf dieses Ergebnis kam auch Sagar (67). Bei den hysterektomierten Patientinnen kam es durchweg zu einer Verkürzung der PTT während des 12-stündigen Beobachtungsintervalles. Diese Ergebnisse stimmen nicht überein mit den von Kakkar (37) gefundenen Werten unter LDH-Prophylaxe von 2 x 5000 IE pro Tag. Kakkar fand in seinen Untersuchungen eher eine leichte Verlängerung der PTT. Diese war bei Gallus et al. (24) signifikant und zwar über 5 Stunden lang nach jeder Injektion gegenüber den Werten die kurz vor der Injektion gemessen wurden. Bei den Untersuchungen von Gallus et al. wurden die LDH-Gaben im 8-Stunden-Intervall verabreicht. Hedlund und Blombäck (31) führten Untersuchungen bei Männern durch, die einer transvesikalen Prostatektomie unterzogen wurden. Eine Gruppe bekam Placebos, die andere eine LDH-Prophylaxe wie sie auch bei der eigenen Untersuchung angewandt wurde. Hierbei kamen Hedlund und Blombäck (31) zu den gleichen Ergebnissen wie wir, nämlich zu einer Verkürzung der PTT, die auch hier auf eine operativ bedingte Hyperkoagulabilität zurückgeführt wurde. Bei unseren Messungen über den postoperativen Verlauf bis zum 8. Tag blieben die Werte der PTT innerhalb des Normbereiches. Auffällig war bei der Untersuchung von Hedlund und Blombäck (31), daß zwischen der Placebogruppe und der LDH-Gruppe kein signifikanter Unterschied im Verlauf festzustellen war. Die Verkürzung der PTT war jedoch bei der Placebogruppe stets deutlicher. Bei unserem beobachteten postoperativen Kurvenverlauf für die PTT fällt auf, daß die Werte ab dem 3. postoperativen Tag wieder abfallen. Diese Untersuchungen korrelieren mit dem Absinken des Heparinspiegels am 4. postoperativen Tag (9). Dies scheint ein Hinweis auf einen vermehrten Heparinverbrauch zu sein. Der Verlauf der Heparinthrombinzeit untermauert diese Vermutung.

Thrombinzeit (Abb. 3, 7 und 9)

Die TZ stieg bei den Testpersonen, denen LDH bzw. LDH/DHE subkutan injiziert wurden, 3 Stunden danach weit über den Normbereich an. Dieser Anstieg war sowohl für LDH als auch für LDH/DHE hoch signifikant. Dies läßt sich nur als direkten Effekt des Heparins auf die Blutgerinnung erklären. Bei den Patientinnen kommt es, bedingt durch den operativen Eingriff, nur zu einer minimalen Verlängerung der Thrombinzeit. Auch bei den Patientinnen, die keine präoperative Prophylaxe erhielten (Acenocoumarol-Gruppe), zeigte sich dieser minimale Anstieg 3 Stunden nach der Operation. Mit einem FSP-Anstieg läßt sich dies allerdings nicht erklären, denn die Spaltprodukte steigen erst später an (Vgl. Abb. 5 und 11). Eine Verkürzung in dem Maße, wie sie von Schander (68) gefunden wurde, konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Im weiteren postoperativen Verlauf kommt es am 4. Tag ebenfalls wie bei der PTT zu einem Abfall wie er auch von Schander (68) beschrieben wurde, allerdings ohne medikamentöse Thromboseprophylaxe. Dieser Abfall im Verlauf der Thrombinzeit war sowohl für die LDH- als auch für die LDH/DHE- Prophylaxegruppe gegenüber den Ausgangswerten signifikant.Der unmittelbar darauf folgende Anstieg der TZ wird auch von Schander (68) bei Operierten ohne medikamentöse Prophylaxe beschrieben. Diese Verlängerung der TZ könnte auch als Hinweis auf nun vorhandene Fibrinspaltprodukte gewertet werden (79). Wenzel (79) konnte in seiner Studie eine Ähnlichkeit im Verlauf der Thrombinzeit mit dem Verlauf der FSP, die hier mit dem Latextest bestimmt wurden, feststellen. In dieser Arbeit wird auch Larieu zitiert, der herausfand, daß die TZ mit der Anwesenheit von Spaltprodukten der Fraktion E korreliert, auf welche der Latextest besonders anspricht. Bei der Thrombinzeitbestimmung für die Patientengruppe mit negativem bzw. positivem Jod-125-Fibrinogentest wurde die LDH- und die LDH/DHE-Gruppe zusammengefaßt, da sie ähnliche Ergebnisse zeigten. Diese Ergebnisse wurden denen der Acenocoumarol-Gruppe gegenübergestellt. Auch hier fand sich sowohl beim positiven als auch beim negativen Jod-125-Fibrinogentest am 3. und 4. Tag eine Verkürzung der TZ für die Acenocoumarol-Gruppe und für die LDH-LDH/DHE-Gruppe. Hier zeigte sich wieder eine gewisse Korrelation zur Heparinthrombinzeit (vgl. Abb. 8) und zum Verlauf des Heparinspiegels (9), der am 2. und 3. postoperativen Tag am stärksten abfiel.

Die Thrombinzeit und die partielle Thromboplastinzeit wurden sowohl 7 bis 8 Stunden nach der letzten Injektion von LDH bzw. LDH/DHE als auch 11 bis 12 Stunden nach der letzten Injektion bestimmt. Alle Kurvenverläufe für die TZ und die PTT zeigten die wiederholt gefundene Verkürzung am 3. bis 4. Tag, wobei diese Verkürzung nur bei den Abnahmen 11 bis 12 Stunden nach der letzten Injektion für die Thrombinzeit gegenüber den Ausgangswerten statistisch signifikant waren. Diese statistische Signifikanz ergibt sich durch die höheren n-Zahlen bei dieser Gruppe. Hedlund und Blombäck (31) gingen bei ihren Untersuchungen ähnlich vor und entnahmen jeweils Blutproben 6 Stunden und 12 Stunden nach der letzten Injektion, allerdings nur bis zum 4. postoperativen Tag. Hedlund und Blombäck (31) fanden keine Hinweise auf eine Kumulation von Heparin und kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Daß die Unterschiede der Heparingruppe zur Placebogruppe in ihrer Untersuchung nicht signifikant waren, führten sie darauf zurück, daß die Gruppe zu klein war, und daß es sich um ein sehr heterogenes Patientengut handelte.

Thrombinkoagulasezeit (Vgl. Abb. 4, 10 und 12)

Der Verlauf der TKZ ohne große Schwankungen am Operationstag innerhalb der ersten 12 Stunden zeigt, daß unter der Gabe von LDH bzw. LDH/DHE keine Hyperfibrinolyse auftritt. Bei Hyperfibrinolysen kommt es zu einem Anstieg der FSP (Antithrombin VI) und somit zu einer starken Verlängerung der TKZ. Kapp und Prellwitz (38) fanden keine Änderungen im Verlauf der TKZ unter der Heparintherapie von tiefen Beinvenenthrombosen. Sie erklärten dies damit, daß das Heparin zusammen mit einem Kofaktor, dem Antithrombin III, zwar hemmend auf das Thrombin wirkt, jedoch nicht die Koagulase beeinflußt. Latallo (48), der ebenfalls Aktivitätsmessungen der Fibrinolyse durch die Thrombinkoagulasezeit durchführte, erklärte die Verlängerung der TKZ mit dem Antipolymerisationseffekt der entstandenen Fibrin-Fibrinogen-Spaltprodukte oder Antithrombin VI, die sowohl vermehrt nach Thrombineinwirkung als auch nach Thrombinkoagulaseeinwirkung entstehen. Die stark verlängerte,

über den Normbereich hinaus gehende Thrombinkoagulasezeit ab dem 3. postoperativen Tag deutet auf eine nun bestehende vermehrte fibrinolytische Aktivität im Gerinnungssystem hin. Unterschiede im Verlauf zwischen der LDH-LDH/DHE-Gruppe gegenüber der Acenocoumarol-Gruppe waren nicht zu erkennen. Bei den Patientinnen mit positivem Jod-125-Fibrinogentest waren die Anstiege bei der TKZ gegenüber den Ausgangswerten statistisch nicht signifikant. Dies kann einerseits erklärt werden durch die geringe Patientenzahl, andererseits mit einem verzögerten Anstieg der Fibrinolyseaktivität.Die in der eigenen Untersuchung am 3. Tag gemessene deutliche Verlängerung der Thrombinkoagulasezeiten spricht für eine vermehrte Anwesenheit von Fibrin-Fibrinogenspaltprodukten (39). Auch Wenzel (79) untersuchte den wechselseitigen Einfluß der FSP auf die Thrombinkoagulase- und die Thrombin-Gerinnungszeiten. Er fand bei seinen Untersuchungen heraus, daß vor allem die Spaltprodukte der Fraktionen X, Y und D die TKZ beeinflussen. In der vorliegenden Untersuchung konnte dieser Zusammenhang teilweise bestätigt werden. Zwischen dem Verlauf der TKZ und den FSP, die mit dem Staphylokokken-Clumping-Test (FSP-X und FSP-Y) bestimmt wurden, ergab sich eine hohe Assoziation mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von nur 5 ‰ ($p < 0{,}005$). Für die FSP-D und FSP-E (Latex-Test) konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden. Schander (68) prüfte das Verhalten der Fibrinolyse im postoperativen Verlauf, allerdings bei Patientinnen ohne medikamentöse Prophylaxe. Er stellte,gemessen mit der Euglobulinlysezeit, eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität während und 6 Stunden nach der Operation und in der 2. postoperativen Woche fest. Dies konnte in der eigenen Untersuchung, gemessen durch die Thrombinkoagulasezeit und Bestimmung der FSP-Konzentration, nicht bestätigt werden. In unseren Untersuchungen war die fibrinolytische Aktivität ab dem 3. Tag bis zum 8. Tag gesteigert. Dies könnte ein Hinweis auf eine stabile Situation im Gegenspiel zwischen Gerinnung und Fibrinolyse sein, bedingt durch die medikamentöse Thromboseprophylaxe, welche bei den Untersuchungen von Schander (68) nicht angewandt wurde. In der Abbildung 12 wird die gute Korrelation zwischen dem postoperativen Verlauf der TKZ und dem Verlauf der FSP-Konzentrationen für die LDH-Prophylaxe dargestellt.

Heparinthrombinzeit (Vgl. Abb. 8)

Die Verkürzung der Heparinthrombinzeit, welche ab dem 1. Tag eintritt und am 3. Tag bis zum 8. Tag unterhalb der Norm bleibt, deutet auf eine vermehrte heaprinneutralisierende Aktivität hin. Diese kann durch vermehrte Freisetzung von Plättchenfaktor IV aus den Thrombozyten und aus der Gefäßwand bedingt sein. Heparinneutralisierender Faktor (Plättchenfaktor IV) wird unter anderem durch Heparin freigesetzt und durch Kontakt der Thrombozyten mit Kollagen oder bei gleichzeitig bestehender Aggregation der Thrombozyten durch Kontakt mit Basalmembran oder durch Thrombin-, Adrenalin- und Immunkomplexe, sowie Adenosindiphosphat, Serotonin, Prostaglandinendoperoxyde und Thromboxan A2 als endogene, d.h. aus stimmulierten Plättchen freigesetzten Substanzen (5). Die genannten Substanzen werden ihrerseits von den Thrombozyten ausgeschüttet (5). Diese Verkürzung der HTZ, die bis zum 8. Tag anhält, zeigt uns, daß Low-dose-Heparin in der Dosierung von 2 x 5000 IE Heparin subkutan nicht zu einer vollen Kompensation der heparinneutralisierenden Aktivität führt.

Fibrin-Fibrinogen-Spaltprodukte (Abb. 5 und 13)

Im postoperativen Verlauf zeigen die FSP-Konzentrationen im Vergleich mit den Ausgangswerten und auch zwischen den Prophylaxegruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Trotzdem läßt sich beim Betrachten der Verlaufskurven ein Anstieg, vor allem der FSP-Konzentrationen, welche mit dem Staphylokokken-Clumping-Test bestimmt wurden (FSP-X und FSP-Y), zeigen. Dieser Anstieg, der am 1. Tag beginnt und bis zum 8. Tag anhält, stimmt überein mit dem Verlauf der Thrombinkoagulasezeit. Dieser Anstieg der FSP-Konzentration gibt Hinweise auf eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität der Blutgerinnung im postoperativen Verlauf. Die gefundenen FSP-Werte lagen ab dem 2. Tag durchweg über dem von uns ermittelten Normbereich, welcher mit dem von Hawiger et al. (30) dargestellten Normbereich übereinstimmt. Bei den eigenen

Untersuchungen wurden mit dem Staphylokokken-Clumping-Test Werte bis 9 µg/ml FSP gemessen. Wie wir bei der Darstellung der Ergebnisse gesehen haben, lagen die Werte für die FSP vor der Operation und auch bei der nicht operierten Vergleichsgruppe innerhalb des 12-stündigen Beobachtungsintervalles stets unter 0,5 µg/ml. Auch dies deutet darauf hin, daß durch den operativen Eingriff die fibrinolytische Aktivität im postoperativen Verlauf zunimmt. Diese Ergebnisse wurden in der Untersuchung von Schander (68) nur teilweise bestätigt. Er fand Fibrinspaltprodukte nur während und 6 Stunden nach der Operation und in der 2. postoperativen Woche. In der eigenen Untersuchung wurden nur die LDH- und die LDH/DHE- Gruppen auf Fibrinspaltprodukte untersucht. Zusammengefaßt deutet dies auf eine gewisse Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen Blutgerinnung und Fibrinolyse durch die Low-dose-Heparingabe hin zur gesteigerten Fibrinolyse. Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Spaltprodukte, welche durch den Latex-Test bestimmt wurden, fällt uns auf, daß die präoperativen Werte durchweg bereits über 3 µg/ml lagen. Eine Erklärung dafür liefert vielleicht die Untersuchung von Carvalho et al. (14), der den Staphylokokken-Clumping-Test mit dem Latex-Test verglich. Er fand dabei heraus, daß der Latex-Test 21 mal empfindlicher für die FSP-Fragmente D und E war als der Staphylokokken-Clumping-Test. Ähnliche Ergebnisse fanden auch Niewiarowski et al. (57). Das bedeutet für unsere Untersuchung, daß präoperativ vorwiegend FSP der Fragmente D und E von etwa 3 bis 4 µg/ml im Serum vorhanden waren und postoperativ vor allem die FSP-X und FSP-Y ansteigen. Die sogenannten Spaltprodukte der Fraktionen D und E sind vor allem nach längerer Einwirkung von Plasmin im Blut vorhanden. Der Anstieg der sogenannten frühen Spaltprodukte X und Y hat deshalb so große Bedeutung, weil ihnen eine hohe antikoagulatorische Aktivität zugesprochen wird. Nach Sherry (71) sind es vor allem die intermediär anfallenden Y-Fragmente, welche die höchste antikoagulatorische Aktivität entfalten. Dies wurde bereits von Niewiarowski und Kowalski 1958 (56) gefunden. Die Tatsache, daß die FSP-Konzentrationen mit dem Latex-Test gemessen um etwa 2 Titerstufen höher liegen, wird auch bei Carvalho et al. (14) für normale Seren beschrieben. Die Empfindlichkeit der Teste werden dort mit

0,6 µg/ml für den SCT und mit 1,2 µg/ml für den Wellco-Test (Latex-Test) angegeben. Bei der quantitativen Bestimmung von FSP im menschlichen Serum fanden Merskey et al. (54) bei 10 % der Normalseren Konzentrationen zwischen 2 und 5 µg/ml. Ferreiras et al. (23) und Allington (1) stellten in Normalseren keine Spaltprodukte fest. Nilehn und Nilsson (58) fanden bei Normalseren mit immunologischen Methoden in 18 % Spaltproduktkonzentrationen um 100 µg/ml, welche jedoch laut anderen Untersuchungen als unrealistisch erscheinen. In der eigenen Untersuchung wurden bei allen Normalseren Spaltprodukte gemessen, wenn auch zum Teil in nur sehr geringer Konzentration. Dies stimmt auch überein mit den von Hawiger (30) gefundenen Ergebnissen der ebenfalls bei allen Normalseren eine positive Reaktion im Staphylokokken-Clumping-Test nachwies.

Der in unserer Studie angewandte SCT zeigte auch noch bei der Verdünnungsstufe von 1 : 256 für den Fibrinogenstandard (Fibrinogen-Konzentration: 16 µg/ml) eine positive Reaktion. Dies ergab eine Empfindlichkeit des SCT von etwa 0,1 µg/ml. Deshalb konnten wir auch noch Konzentrationen unter 0,6 µg/ml nachweisen. Für einen Teil der operierten Patienten fanden Merskey et al. (54) Konzentrationen um 3 µg/ml und bei einer Person stieg die FSP-Konzentration auf 12 µg/ml an. Wie bereits erwähnt, lag unser höchster Mittelwert bei 9 µg/ml, der am 5. postoperativen Tag gemessen wurde. Der von uns ermittelte Mittelwert für Normalseren lag zwischen 0,5 und 2,5 µg/ml. Hawiger et al. (30) untersuchte 82 Normalseren und ermittelte dabei einen Normbereich von 1,13 $\pm$ 0,13 µg/ml für den Staphylokokken-Clumping-Test. Dabei wies er darauf hin, daß das Einfrieren und Auftauen der Seren keinen Einfluß auf die Ergebnisse hatte. Die Empfindlichkeit für den SCT, wie wir ihn auch durchführten, gab Hawiger mit 0,38 bis 1,5 µg/ml an.

Für den postoperativen Verlauf der Fibrinspaltprodukte fanden Cooke et al. (16) bis zum 3. postoperativen Tag einen Anstieg der FSP-Werte auf 8 µg/ml, die bis zum 13. postoperativen Tag wieder auf 5,2 µg/ml zurückgingen. Die Fibrinspaltprodukte wurden dabei mit dem TRCHII

(Tannend Red Cell Haemagglutination Inhibition Immunoassay) bestimmt. Die in der eigenen Untersuchung gefundenen Werte stimmten mit denen von Cooke et al. (16) in etwa überein. Am 3. postoperativen Tag lagen die Konzentrationen um 4 µg/ml bei der LDH-Prophylaxegruppe und 6,7 µg/ml bei der LDH/DHE-Gruppe. Cooke et al.(16) führten diese Untersuchungen bei Hüftgelenksoperationen durch. Bei allen Patienten, bei denen es zu einer Venenthrombose kam, führten sie eine Behandlung mit 10000 IE Heparin als Infusion über 6 Stunden an 5 Tagen durch. Danach erfolgte eine Antikoagulation mit Kumarinderivaten. Hierbei fanden sie, daß sich die FSP-Konzentration bei Patienten mit Venenthrombose, jedoch keiner Lungenembolie, nicht signifikant von denen unterschieden, die keine Hinweise auf Venenthrombose boten.

Bei Patientinnen mit positivem Jod-125-Fibrinogen-Test führten wir Bestimmungen der Thrombinkoagulasezeit durch, welche jedoch keinen Hinweis auf eine erhöhte fibrinolytische Aktivität und damit auf eine vermehrte Anwesenheit von FSP gab im Vergleich zu den Patientinnen mit negativem Jod-125-Fibrinogen-Test. Ein Anstieg der FSP-Konzentrationen wurde hier deshalb nicht erwartet. Einen Effekt der Heparintherapie auf einen Titeranstieg im Staphylokokken-Clumping-Test vermißte auch Hawiger et al. (30) bei seinen Untersuchungen.

Unter dem Einfluß von Low-dose-Heparin entstehen am Operationstag kaum FSP. Die FSP-Konzentrationen liegen bis zu 12 Stunden alle unter 0,5 µg/ml. Auch bei den nicht operierten Patientinnen hatte das Heparin keinen Einfluß auf die Entstehung von Spaltprodukten.

Eine sehr interessante Beobachtung ergibt sich, wenn man die Ergebnisse von Cash et al. (15) unseren gegenüberstellt. Dieser wandte die Methode an wie sie bei Das et al. (17) beschrieben wurde. Das et al. (17) benutzten einen etwas modizfizierten TRCHII (Tannend Red Cell Haemagglutination Inhibition Immunoassay). Den Normbereich gaben Das et al. (17)

mit 1 bis 6 µg/ml an. Cash et al. (15) beobachteten den Verlauf der Serum-FSP über 15 Tage. Hierbei kam es postoperativ zu Anstiegen der FSP-Konzentrationen auf etwa 40 µg/ml.

Zu so hohen Titeranstiegen kam es in unseren Untersuchungen bei Durchführung der Low-dose-Heparin-Prophylaxe in keinem der Fälle. Die höchste von uns gemessene FSP-Konzentration betrug 32 µg/ml. Diese Konzentration stellte sich am 5. postoperativen Tag bei einer hysterektomierten Patientin ein. Hinweise auf eine Thrombose wurden bei ihr nicht festgestellt. Bei einem Patienten mit den Zeichen einer tiefen Venenthrombosis am 10. postoperativen Tag fanden Cash et al. (15) am 6. postoperativen Tag Anstiege der FSP-Konzentrationen auf etwa 70 µg/ml. Bei einer unserer Patientinnen mit einer tiefen Beinvenenthrombose, die zur Acenocoumarol-Prophylaxe-Gruppe gehörte, wurden die höchsten Serum-FSP-Konzentrationen mit 8 µg/ml am 7. postoperativen Tag gemessen. Sehr hohe Serum-FSP-Konzentrationen, welche die Thrombinzeit stark verlängern, wurden von Steichele (75) bei Hyperfibrinolysen beschrieben, wie sie unter Verbrauchskoagulopathien infolge Fruchtwasserembolie und bei vorzeitiger Lösung der Plazenta auftraten. Cash et al. (15) fanden bei einem Patienten, der ab dem 11. postoperativen Tag klinische Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose und einer Lungenembolie bot, Serum-FSP-Konzentrationen am 9. postoperativen Tag von etwa 480 µg/ml. Die Werte an den vorausgegangenen Tagen lagen bei 60 µg/ml. Nilsson (59) bestimmte Serum-FSP-Konzentration bei insgesamt 3059 Patienten mit verschiedenen Krankheiten. Bei 72 % der Patienten mit akuter Thrombose wurden Werte zwischen 10 und 160 µg/ml gemessen.

Die große Bedeutung der Anwesenheit von Fibrinspaltprodukten im Blut wird von vielen Autoren hervorgehoben. Auf die Antikoagulanzwirkung wurde bereits in der Einleitung hingewiesen. Sie wird erklärt durch eine Hemmung der Thrombinaktivität (18). Außerdem blockieren sie die Fibrinpolimerisation, indem Fibrinbruchstücke in die Gerinnsel eingebaut werden und zu einem defekten Gerinnsel führen (3, 18). Fibrinspaltprodukte hemmen außerdem die Aggregation der Thrombozyten (45). Malofiejew (50) beschreibt in seiner umfassenden Arbeit über

die FSP weitere Eigenheiten außerhalb der antikoagulatorischen Wirkung: Verstärkung der Kontraktion der glatten Muskulatur, hervorgerufen durch Polypeptide wie Bradykinin, Kallidin, Angiotensin II und Oxytocin und Amine wie Adrenalin, Histamin, Acethylcholin und 5-Hydroxytryptamin, Verstärkung der hypotensiven Wirkung von Bradykinin und Verstärkung der hypertensiven Wirkung von Angiotensin II, Zunahme der Kapillarpermeabilität, Verstärkung der Adrenalinwirkung auf alpha- und beta- Rezeptoren und elektrobiologische Wirkungen. Laut Malofiejew aktivieren die FSP über verschiedene Wege die Zellmembran, indem sie den Ionentransport für Kalium und Natrium beeinflussen. Malofiejew sagt über die FSP allgemein, daß sie auf eine unspezifische Art und Weise spezifische Reaktionen der Gewebe auf biologische und pharmakologische Reize beeinflussen.

SCHLUSSFOLGERUNG

Die Ergebnisse zeigen, daß es unter der Thromboembolieprophylaxe mit Low-dose-Heparin, Low-dose-Heparin/Dihydroergotamin oder Acenocoumarol zu einer Abschwächung der operationsbedingten Hyperkoagulabilität und zu einer nur mäßiggradig erhöhten fibrinolytischen Aktivität des Blutes kommt. Präoperatives Low-dose-Heparin mit oder ohne Dihydroergotamin scheint sowohl eine operativ bedingte Hyperkoagulabilität, als auch eine reaktive (?) Hyperfibrinolyse zu verhindern.

Der Verlauf von PTT,TZ und HTZ deuten darauf hin, daß 2 x 5000 IE Heparin s.c. pro Tag, vor allem um den 3./4. Tag nicht ausreichen, um den hier vorhandenen erhöhten Heparinbedarf voll zu decken. Andererseits kommt es bei dieser Dosierung zu keiner Heparinkumulation, die mit einem der gemessenen Gerinnungsparameter indirekt erfaßt worden wäre.
Die Verläufe der PTT und der TZ mit vorübergehendem Abfall der Werte am 3./4. Tag deuten auf ein erhöhtes Thromboserisiko hin. Tatsächlich wurden in diesem Zeitraum die höchsten Thromboseraten für die LDH- und LDH/DHE-Gruppe gemessen (10). Diesem erhöhten Thromboserisiko kann mit einer Dosissteigerung auf 3 x 5000 IE Heparin (DHE) s.c. pro Tag am 3. und 4. Tag begegnet werden.

Die TZ und TKZ eignen sich allerdings nicht als diagnostisches Hilfsmittel zur Thromboseerkennung und zur Thrombosesicherung, da die Veränderungen nicht konstant genug sind (hohe Standardabweichungen).

Für die Praxis von besonderer Bedeutung ist die hohe Korrelation der Thrombinkoagulasezeit (TKZ) mit den FSP-X und FSP-Y. Danach wird eine durch vermehrte Spaltproduktentstehung nachgewiesene Hyperfibrinolyse bereits durch die TKZ erfaßt. Zur Feststellung einer postoperativen Hyperfibrinolyse bietet sich somit vor allem die TKZ alleine oder in Kombination mit der Bestimmung der FSP-X und FSP-Y an, die am besten mit dem Staphylokokken-Clumping-Test gemessen werden.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 178 hysterektomierten Patientinnen wurden unter medikamentöser Thromboseprophylaxe gerinnungsphysiologische Untersuchungen durchgeführt.
Zwei Patientengruppen erhielten bereits vor der Operation und danach alle 12 h Low-dose-Heparin (LDH, 5000 IE s.c.) bzw. Low-dose-Heparin mit Dihydroergotamin (LDH/DHE, 5000 IE Heparin + 0,5 mg DHE s.c.). Eine dritte Gruppe bekam ab dem 1. postoperativen Tag Acenocoumarol.
Ein Teil dieser Patientinnen entstammte einer prospektiven Studie, bei der zum Nachweis von tiefen Beinvenenthrombosen der Jod-125-Fibrinogentest angewendet wurde. Folgende Parameter wurden untersucht: Thrombelastographie (TEG, Summe aus Reaktions- und Gerinnselbildungszeit = (r+k)-Wert), Partielle Thromboplastinzeit (PTT), Thrombinzeit (TZ), Heparinthrombinzeit (HTZ), Thrombinkoagulasezeit und die Fibrin(-ogen)spaltprodukte (FSP).
Die Kontrolle erfolgte einerseits mehrfach nur am Operationstag (= Tag 1) und andererseits präoperativ begonnen täglich bis zum 8. Tag.
Eine Gruppe von gesunden Testpersonen wurde vor und viermal nach einer einmaligen Injektion von LDH oder LDH/DHE in 3-stündigem Abstand untersucht.

Die Reaktions- und Gerinnselbildungszeit im TEG, die TZ und die PTT verlängerten sich bei den nicht operierten Testpersonen. Die TKZ und die FSP blieben unverändert.

Bei den operierten Patientinnen verkürzte sich der (r+k)-Wert und die PTT bei der Acenocoumarol-Gruppe am Operationstag gegenüber den anderen beiden Prophylaxegruppen signifikant. Die TZ blieb bei allen Prophylaxegruppen am Operationstag ohne Veränderungen, auch die TKZ zeigte am Operationstag kaum Änderungen im Kurvenverlauf. Die FSP-Konzentrationen stiegen bereits am Operationstag bei allen Prophylaxegruppen leicht an.

Im weiteren Beobachtungszeitraum verkürzten sich PTT und TZ unter LDH und LDH/DHE am 4. Tag, wobei die Werte im Normbereich blieben. Bei der HTZ kam es ab dem 2. Tag zu einer bis zum 8. Tag anhaltenden signifikanten Verkürzung unterhalb des Normbereiches. Die TKZ stieg als Zeichen einer erhöhten fibrinolytischen Aktivität bis zum 4./5. Tag stark an. Auch die FSP-Konzen-

trationen der Fraktionen X und Y (FSP-X und FSP-Y) nahmen in der weiteren postoperativen Phase zu, wobei sie sich am Operationstag gerade an der Nachweisgrenze bewegten.

In der Gruppe der Thrombosepatientinnen (positiver Jod-Fibrinogentest), bei denen nur die TZ und TKZ bestimmt werden konnten, unterschieden sich die Ergebnisse nicht von denen der Patientinnen ohne nachgewiesene Thrombose. Mit diesen Parameter ist es somit nicht möglich, eine Thrombose vorherzusagen oder ihre Diagnose zu sichern.

Das Verhalten von PTT, TZ und HTZ zeigte, daß es unter der Dosierung von 2 x 5000 IE Heparin bzw. Heparin/Dihydroergotamin zu keiner Heparinkumulation kommt. Diese Dosierung reicht zwar aus um den erhöhten Heparinbedarf am Operationstag zu decken, nicht jedoch in der folgenden postoperativen Phase um den 3./4. Tag, dem Zeitraum mit der höchsten postoperativen Thromboserate. Es wird daher für diesen Zeitraum eine Dosiserhöhung auf 3 x 5000 IE LDH bzw. LDH/DHE s.c. pro Tag empfohlen.

Es fand sich eine sehr gute Korrelation zwischen der TKZ und den FSP-X und FSP-Y gemessen mit dem Staphylokokken-Clumping-Test (SCT). Die TKZ scheint somit sehr gut geeignet, Aufschlüsse über die fibrinolytische Aktivität des Blutes zu bekommen. Zur Überwachung des fibrinolytischen Systems kann die TKZ die Bestimmung der Fibrinspaltprodukte teilweise ersetzen.

8. ABKÜRZUNGEN

DHE	Dihydroergotamin
FSP	Fibrin(-ogen)spaltprodukte
FSP-D	Fibrin(-ogen)spaltprodukte der Fraktion D
FSP-E	Fibrin(-ogen)spaltprodukte der Fraktion E
FSP-X	Fibrin(-ogen)spaltprodukte der Fraktion X
FSP-Y	Fibrin(-ogen)spaltprodukte der Fraktion Y
FSP/SCT	Fibrin(-ogen)spaltprodukte die mit dem Staphylokokken-Clumping-Test bestimmt wurden
HTZ	Heparinthrombinzeit
LDH	Low-dose-Heparin
LDH/DHE	Kombination Low-dose-Heparin mit Dihydroergotamin
ns	nicht signifikant
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
(r+k)-Wert	Summe der Reaktions- und Gerinnselbildungszeit
s	signifikant
SCT	Staphylokokken-Clumping-Test
SD	Standardabweichung
TEG	Thrombelastogramm
TKZ	Thrombinkoagulasezeit
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
TZ	Thrombinzeit

9. LITERATURVERZEICHNIS

(1) ALLINGTON, M.J.:
Fibrinogen and fibrin degradation products and the clumping of staphylococci by serum.
Brit. J. Haemat. 13 (1967) 550

(2) BAERTSCHI, U., SCHAER, A., BADER, P., HUBER, L., MORF, P.:
Thromboembolieprophylaxe nach gynäkologischen Operationen: Eine Vergleichsstudie von Low-dose-Heparin und oralen Antikoagulantien.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 35 (1975) 754

(3) BANG, N.U., FLETCHER, A.P., ALKJAERSIG, N.:
Pathogenesis of the coagulation defect developping during pathological plasma proteolytic (fibrinolytic) states.
III Demonstation of abnormal clot structure by elecztron microscopy.
J.clin. Invest. 41 (1962) 935

(4) BARROWELIFFE, T.W., JOHNSON, E.A., THOMAS, D.:
Antithrombin III and Heparin.
Brit. Bed. Bull. 34 (1978) 143

(5) BAUMGARTNER, H.R.:
Wirkungsmechanismen von Plättcheninhibitoren.
Therap. Umschau 34 (1977) 341

(6) BELLER, F.:
Überwachung gerinnungshemmender Maßnahmen.
In: Die thromboembolischen Erkrankungen
Hrsg.: Naegeli, T. Matis, P., Gross, R., Runge, H., Sachs, H.
2. Aufl., Stuttgart 1960

(7) BIGGS, R., DENSON, K.W.E., AKMAN, N., BORRETT, R., HADDEN, M.:
Antithrombin III, Antifaktor Xa and Heparin.
Brit. J. Haemat. 19 (1970) 283

(8) BONNAR, J., DENSON, K., BIGGS, R.:
Subcutaneous heparin and prevention of thrombosis.
The Lancet 2 (1972) 539-540

(9) BRIEL, R.C.:
Plasma heparin levels during and after hysterectomy with low-dose heparin or heparin-dihydroergotamin prophylaxis.
Thrombos. Research 19 (1980) 513-523

(10) BRIEL, R.C.:
Gerinnungsphysiologische Untersuchungen bei post-operativer Thromboembolieprophylaxe mit Low-dose Heparin und Heparin/Dihydroergotamin in der Gynäkologie.
Habilitationsschrift Tübingen 1979

(11) BROWSE, N.L., JACKSON, B.T., MAYO, M.E., NEGUS, D.:
The value of mechanical methods of preventing postoperative calf vein thrombosis.
Brit. J. Surg. 61 (1974) 219

(12) BRUHN, H.D., ALBERT, J.P., PETERMANN, W.:
Wirkungsweise und Kontrolle von niedrig dosiertem Heparin.
Med. Klin. 72 (1977) 349

(13) BYGDEMAN, S., ELIASSON, R.:
Effect of dextrans on platelet adhesiviness and aggregation.
Scand. J. chin. Lab. Invest. 20 (1967) 17-23

(14) CARVALHO, A.C.A., ELLMAN, L.L., COLMAN, R.W.:
A Comparison of the Staphylococcal Clumping Test and an Agglutination Test for Detection of Fibrinogen Degradation Products.
A.J.C.P. 62 (1974) 107

(15) CASH, J.D., DAS, P.C., RUCKLEY, V.A.:
Serum fibrin/fibrinogen degradation products associates with post-operative pulmonary embolus and venous thrombosis.
Scand. J. Haemat. 13 (1971) 232-326

(16) COOKE, E.D., BOWCOCK, S.A., PILCHER, M.F., IBBOTSON, R.M., GORDON, Y.B., SOLA, C.M., CHARD, T., AINSWORTH, M.E.:
Serum fibrin(ogen) degradation products in diagnosis of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after hip surgery.
The Lancet 2 (1975) 51-54

(17) DAS, P.C., ALLAN, A.G.E., WOODFIELD, D.G., CASH, J.D.:
Fibrin degradation products in sera of normal subjects.
Brit. Med. J. 2 (1967) 718-720

(18) DEUTSCH, E.:
Zum Thema Fibrinolyse.
Schweiz. Med. Wsch. 44 (1960) 1252

(19) DUCKERT, F.:
Wirkungsweise subkutaner kleiner Heparindosen.
Therap. Umschau 34 (1977) 334

(20) EGLI, H.:
Blutgerinnung, Gerinnungsuntersuchungen, Antikoagulantienbehandlung.
Z. ärzt. Fortb. 53 (1964) 803-810

(21) EIKA, C., GODAL, H., KIERULF, P.:
Detection of small amounts of heparin by the thrombin clotting-time.
The Lancet 2 (1972) 376

(22) ERICHSEN, J.:
Thromboseprophylaxe mit Calciparin.
Med. Welt 23 (1972) 1361-1362

(23) FERREIRA, H.C., FERRI, R.G.:
Immunochemical studies of the circulating products of fibrinogenolysis in certain pathological condition.
Vox. Sang. 8 (1963) 356

(24) GALLUS, A., HIRSH, J., TUTTLE, R., TREBILCOCK, R., O'BRIAN, S.:
Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis.
New Engl. J. Med. 288 (1973) 545-551

(25) GASTPAR, H.:
Physiologische Bedeutung und pharmakologische Wirkungen des Heparins.
Stuttgart 1965

(26) GENTON, E., GENT, M., HIRSCH, J., HARKER, L.A.:
Platelet inhibitor drugs in thrombotic disease.
New Engl. J. Med. 293 (1975) 1236-1240

(27) GRUBER, U.F.:
Thromboseprophylaxe in der Chirurgie.
Therap. Umschau 34 (1977) 356-362

(28) GRUBER, U.F., STURM, V., REM, J., SCHAUB, N., RITTMANN, W.W.:
The present state of prevention of postoperative thromboembolic complications.
Bibl. haemat. 41 (1975) 98

(29) HARTERT, H.:
Blutgerinnunsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren.
Klin. Wschr. 26 (1948) 577

(30) HAWIGER, J., NIEWIAROWSKI, S., GUREWICH, V., THOMAS, D.P.:
Measurement of fibrinogen and fibrin degradation products in serum by staphylococcal clumping test.
J. Lab. Clin. Med. 75 (1970) 93-108

(31) HEDLUND, P.O., BLOMBÄCK, M.:
The effect of prophylaxis with low-dose heparin on blood coagulation parameters. A double blind study in connection with transvesical prostatectomy.
Thrombos. Haemostas. 41 (1979) 337

(32) HIEMEYER, V., RASCHE, H., DIEHL, K.:
Hämorrhagische Diathesen.
Thieme Verlag Stuttgart 1972

(33) HINT, H.:
Vor- und Nachteile der Infusionstherapie mit kolloidalen Lösungen. Theoretische und experimentelle Gesichtspunkte.
Infusionstherapie, Sonderheft 1 (1973) 32-37

(34) KAKKAR, V.V., FIELD, E., NICOLAIDES, A., FLUTE, P., WESSLER, S.:
Low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis.
The Lancet 2 (1971) 669-671

(35) KAKKAR, V.V., CORRIGAN, T., SPINDLER, J., FOSSARD, D., FLUTE, P.:
Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis after major surgery.
The Lancet 2 (1972) 101-106

(36) KAKKAR, V.V.:
Low dose heparin in the prevention of venous thromboembolism.
Thrombos. Diathes. haemorrh. Suppl.33 (1974) 86-87

(37) KAKKAR, V.V., CORRIGAN, T.P., FOSSARD, D.P.:
Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin.
The Lancet 2 (1975) 45-51

(38) KAPP, S., MÜLLER, D., PRELLWITZ, W., DIETRICH, R.:
Methodische Beiträge
Ärzt. Lab. 21 (1975) 117

(39) KASTENDIECK, E., BARTHELS, M.:
Thrombinkoagulasezeit als Bedside-Test zur Schnellbestimmung von Fibrin(ogen)-spaltprodukten bei geburtshilflichen Koagulopathien.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 34 (1974) 758-762

(40) KAULLA, K.N.V., KAULLA, E.V.:
Subcutanes Heparin zur Bekämpfung der Hyperkoagulabilität.
Dtsch.med. Wschr. 94 (1969) 985

(41) KNIGHT, M.T.N., DAWSON, R.:
Effect of intermittent compression of the arms on deep venous thrombosis in the legs.
The Lancet 2 (1976) 1265

(42) KOEKENBERG,L.J.L.:
Experimental use of macrodex as a prophylaxis against postoperative thromboembolism.
Bull. Soc. Int. Chir. 21 (1962) 501-512

(43) KOLLER, F.:
Thrombose und Embolie.
In: Lehrbuch der Inneren Medizin.
Hrsg.: Gross, R., Jahn, D. Schölmerich, P.
Schattauer Verlag Stuttgart 1970

(44) KOSLOWSKI, L., LÜDERS, K.:
Heutiger Stand der Thromboseprophylaxe in der
Thorax-, Abdominal-, vaskulären und Unfallchirurgie.
Münch. med. Wschr. 113 (1971) 289-293

(45) KOWALSKI, E., KOPEĆ, M., WEGRZYNOWICZ, Z.:
Influence of fibrinogen degradation products
(FDP) on platelet aggregation adhesiveness and
viscous metamorphosis.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 10 (1963) 406

(46) KUMMER, H.:
Neuere Möglichkeiten der Thromboseprophylaxe.
Schweiz. Rdsch. Med. 62 (1973) 619-625

(47) KUNZ, S., DRÄHNE, A., BRIEL, R.C.:
Prophylaxe der postoperativen Thromboembolie.
Erfahrungen mit Heparin-Dihydergot^{R} in der
Gynäkologie.
In: Postoperative Thromboembolie-Prophylaxe
Hrsg.: Papst, H.W., Maurer, G.,
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1977

(48) LATALLO, Z.S., TEISSEYRE, E., WEGRZYNOWICZ, Z., KOPEĆ, M.:
Degradation of fibrinogen by proteolytic enzymes.
Scand. J. of Haemat. 13 (1971) 387

(49) LIPINSKI, B., HAWIGER, J., JELTAZEWICZ, J.:
Staphylococcal Clumping with souble fibrin monomer
complexes.
J. Exp. Med. 126 (1967) 979

(50) MALOFIEJEW, M.:
The biological and pharmacological properties of some fibrinogen degradation products.
Scand. J. Hamat. 13 (1971) 303-306

(51) MATIS, P., MAYER, W.:
Gefäß- und kreislaufwirksame Maßnahmen.
In: Die thromboembolischen Erkrankungen.
Hrsg.: Naegeli, T., Matis, P., Gross, R., Runge, H., Sachs, H.
Schattauer Verlag Stuttgart 1960

(52) MATIS, P.:
Gerinnungshemmende Maßnahmen.
In: Die thromboembolischen Erkrankungen.
Hrsg.: Naegeli, T., Matis, P., Gross, R., Runge, H., Sachs, H.
Schattauer Verlag Stuttgart 1960

(53) MATT, E.M., GRUBER, U.F.:
Prophylaxe postoperativer thromboembolischer Komplikationen mit subkutan verabreichten kleinen Heparin-Dosen.
Fortschr. Med. 95 (1977) 669-676

(54) MERSKEY, C., KLEINER, G.J., JOHNSON, A.J.:
Quantitative estimation of split products of fibrinogen in human serum relation to diagnosis and treatment.
The J. of Haemat. 23 (1966) 1-18

(55) NEGUS, D., QUAILE, S., WILMHURST, D., ROBINSON, V., SMITH, R.:
Mechanical methods against deep-vein thrombosis.
The Lancet 2 (1977) 771

(56) NIEWIAROWSKI, S., KOWALSKI, E.:
Un nouvel anticoagulant dérivé du fibrinogène.
Rev. Hématol. 13 (1958) 320-327

(57) NIEWIAROWSKI, S., THOMAS, D.P.:
Measurements of the level of fibrinogen degradation products (FDP) in serum by staphylococcal clumping test.
Thrombos. Diathes. Haemorrh. Suppl. 15 (1971) 373

(58) NILEHN, J.E., NILSSON, I.M.:
Demonstration of fibrinolytic split products in human serum by an immunological method in spontaneous and induced fibrinolytic states.
Scand. J. Haemat. 1 (1964) 313-330

(59) NILSSON, I.M.:
Determination of fibrinogen degradation products in serum and urine as a new diagnostic tool.
Scand. J. Haemat. 13 (1971) 317-323

(60) O'BRIAN, J.R., ETHERNINGTON, M., JAMIESON, S., LAWFORD, P.:
Heparin Thrombin Clotting Time and Platelet Factor 4.
The Lancet 2 (1974) 656

(61) POPOV-CENIC, S., BORGOLTE, H.:
Vergleichende Untersuchungen zur subkutanen Heparin-Applikation.
Med. Welt 24 (1973) 1701-1705

(62) PROCTOR, R., RAPAPORT, S.:
The partial thromboplastin time with kaolin.
A simple screening test for first stage plasma clotting factor deficiencies.
Am. J. clin. Path. 36 (1961) 212-219

(63) QUICK, A.:
Thromboplastine as a reagent.
Thrombos. Diathes. Haemorrh. 23 (1970) 585-592

(64) ROSENBERG, R.D.:
The function of heparin.
In: Heparin-Chemistry and Clinical Usage.
Eds.: Kakkar, V.V., Thomas, D.P.
Academic Press London - New York - San Francisco
(1976) 101

(65) RUNGE, H., HARTERT, J.:
Besondere Gesichtspunkte für Geburtshilfe und
Gynäkologie.
In: Die thromboembolischen Erkrankungen.
Hrsg.: Naegeli, T., Matis, P., Gross, R., Runge, H.,
Sachs, H.
2. Aufl., Stuttgart 1960

(66) SACHS, L.:
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1972

(67) SAGAR, S., STAMATAKIS, J.D., HIGGINS, A.F., NAIRN, D., MAFFEI; F.H.,
THOMAS, D.P., KAKKAR, V.V.:
Efficacy of low-dose Heparin prevention of extensive
deep-vein thrombosis in patients undergoing total-
hip replacement.
The Lancet 1 (1976) 1151

(68) SCHANDER, K.:
Untersuchungen über das Verhalten der Blutgerinnung
und Fibrinolyse bei gynäkologischen und geburtshilf-
lichen Operationen.
Habilitationsschrift Bonn (1972)

(69) SHARNOFF, J., DE BLASIO, G.:
Prevention of total postoperative thromboembolism
by heparin prophylaxis.
The Lancet 2 (1970) 1006-1007

(70) SCHEFFÉ, H.:
A method for judging all contrasts in the analysis of variance.
Biometrika 40 (1953) 87

(71) SHERRY, M.D.:
Reply to "Monitoring during low-dose heparin prophylaxis" by Larry J. Davis.
New Engl. J. Med. 293 (1975) 776

(72) SIGG, K.:
Varizen, Ulcus cruris und Thrombose.
Springer Verlag Berlin 1968

(73) SOULIER, J., PROU-WARTELLE, O., HALLE, L.:
Study of thrombin-coagulase.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 17 (1967) 321-334

(74) STAMM, H.:
Thromboseprophylaxe in Gynäkologie und Geburtshilfe.
Therap. Umschau 34 (1977) 368-372

(75) STEICHELE, D.F.:
Die Potenzierung des Gerinnungsdefektes durch Fibrinspaltprodukte bei den geburtshilflichen Verbrauchskoagulopathien.
Fortschr. Geb. Gynäk. 39 (1969) 119

(76) TILSNER, V.:
Prophylaxe und Therapie thrombotischer Erkrankungen mit der subkutanen Heparintherapie.
Med. Welt 23 (1972) 1553-1556

(77) VINAZZER, H.:
Die postoperative Thrombosebereitschaft.
Schattauer Verlag Stuttgart 1973

(78) VROONHOVEN, T. VAN, ZIJL, J. VAN, MÜLLER:
Low-dose subcutaneous heparin versus oral anticoagulants in the prevention of postoperative deep-venous thrombosis.
The Lancet 1 (1974) 375-378

(79) WENZEL, E., HOLZHÜTER, H., MUSCHIETTI, F., ANGELKORT, B., OCHS, H.-G., PUSZTAI-MAKROS, S., NOWAK, H., STÜRNER, H.:
Zuverlässigkeit des Fibrinogen-(Fibrin-)Spaltproduktnachweises im Plasma mit Thrombinkoagulase-, Reptilase- und Thrombin- Gerinnungszeit.
Dtsch. Med. Wschr. 99 (1974) 746

(80) WESSLER, S.:
Small doses of heparin and a new concept of hyperkoagulability.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 33 (1974) 81-86

(81) WESSLER, S.:
Prevention of venous thromboembolism by low-dose heparin.
Mod. Conc. cardiovasc. Dis. 14 (1976) 105

(82) YIN, E.T., WESSLER,S.:
Heparin-accelerated inhibition of activated factor X by its natural inhibitor.
Biochem. Biophys. Acta 201 (1970) 387

(83) YIN, E.T., WESSLER, S., STOLL, P.J.:
Biological properties of naturally occuring plasma inhibitor to activated factor X.
J. Biol. Chem. 246 (1971) 3712

L E B E N S L A U F

Am 9.12.1953 wurde ich, Günther Stussak, als Sohn von Adalbert Stussak und seiner Ehefrau Sofie, geb. Schmidberger in Schömberg geboren.

1975 legte ich im Gymnasium Balingen die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1975/76 nahm ich das Medizinstudium an der Universität Tübingen auf.

1977 legte ich das Physikum ab. Nach dem Staatsexamen am 13.4.1983 begann ich als chirurgischer Assistent im Bundeswehrkrankenhaus Ulm. Im Dezember 1983 wechselte ich auf die Abteilung für Hals-Nasen-Ohren-Krankheiten über. Vom Juli 1984 bis Ende 1985 war ich als Truppenarzt in Münsingen eingesetzt.

Im Januar 1986 nehme ich die Weiterbildung im Fach Hals-Nasen-Ohren im Bundeswehrkrankenhaus Koblenz wieder auf.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45